5-BENZYLOXYOXAZOLE

Synthese und Einsatz als maskierte Oxazolinone in der Peptidchemie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem.-Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
URSULA REDEKER
aus
BONN

BONN 1986

5-BENZYLOXYOXAZOLE

Synthese und Einsatz als maskierte Oxazolinone in der Peptidchemie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem. -Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
URSULA REDEKER
aus
BONN

BONN 1986

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Referent: Prof. Dr. W. Steglich
Koreferent: Prof. Dr. E. Steckhahn

Tag der Promotion: 17. Januar 1986

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung 1

II. Allgemeiner Teil 3

Fünfgliedrige Heterocyclen als Syntheseäquivalente für Carboxylgruppen

1. Einleitung 3
2. Heterocyclen mit O,N in 1,3-Position 5
   2.1. Oxazole 5
   2.2. Oxazoline 9
3. Heterocyclen mit N,N in 1,3-Position 11
   3.1. Imidazole 11
   3.2. Imidazoline 12
4. Heterocyclen mit O,N in 1,2-Position 12
   4.1. Isoxazole 12
   4.2. Isoxazoline 16
5. Andere Heterocyclen 18
   5.1. Thiazole 18
   5.2. Oxadiazole 20

III. Spezieller Teil 21

5-Benzyloxyoxazole als maskierte aktivierte α-Acylaminosäuren

1. Einleitung und Zielsetzung 21
2. Synthese von 5-Benzyloxyoxazolen 24
   2.1. Synthesewege zu 5-Alkoxyoxazolen 24
   2.2. Die Gabriel-Robinson-Synthese 25
   2.3. 5-Benzyloxyoxazole aus Dipeptidbenzylestern 28
      2.3.1. Synthese der Ausgangsverbindungen 28
      2.3.2. Versuche mit verschiedenen Dehydratisierungsreagenzien 29
      2.3.3. Umsetzungen mit dem System PPh_3/C_2Cl_6/TEA/NaI 31

3. Hydrierende Kopplung der 5-Benzyloxyoxazole mit Aminkomponenten 35
3.1. Entwicklung der optimalen Umsetzungsbedingungen 35
3.2. Zur Stereoselektivität der Reaktionen von 2-Oxazolin-5-onen 36
3.3. Untersuchung der asymmetrischen Induktion 37
3.3.1. Die Umsetzung mit a-Aminosäureestern 38
3.3.1.1. Die Abhängigkeit des Diastereomeren-Überschuß von den Reaktionsbedingungen 38
3.3.1.2. Die Abhängigkeit des Diastereomeren-Überschuß von der Substituentengröße 42
3.3.2. Die Umsetzung mit primären Aminen 44
4. Anwendung auf die Synthese von Cyclopeptiden - intramolekularer Reaktionsablauf 46
4.1. Einleitung 46
4.2. Synthese von Cyclopentapeptiden 46
4.3. Herstellung von Cyclo-(L-Ala-L-Leu-L-Leu-L-Ala-D,L-Leu) 47
4.3.1. Aufbau des linearen Vorläufers 47
4.3.2. Ringschluß zum Cyclopentapeptid 49
5. Anwendung auf die Synthese von Cyclopeptid-Alkaloiden 54
5.1. Erfolge und Probleme bei der Synthese von Cyclopeptid-Alkaloiden 54
5.2. Herstellung des linearen Vorläufers 56
5.3. Cyclisierung zum 14-gliedrigen Cyclopeptid-Alkaloidmodell 58
6. Ausblick 63

IV. Experimenteller Teil 65

V. Literaturverzeichnis 96

I. Zusammenfassung

1. Durch Cyclodehydratisierung mit dem System Triphenylphosphan/Hexachlorethan/Triethylamin/Natriumiodid lassen sich aus N-Phthaloyldipeptidbenzylestern 4-Alkyl-5-benzyloxy-2-(1'-N-phthaloylaminoalkyl)oxazole in guten bis sehr guten Ausbeuten darstellen.

2. Die synthetisierten 5-Benzyloxyoxazole können durch Hydrierung in Acylierungsreagenzien überführt werden. Die als Intermediate entstehenden Δ2-Oxazolin-5-one reagieren mit Aminkomponenten zu Tripeptiden beziehungsweise zu Dipeptidamiden.

3. Die Höhe der asymmetrischen Induktion am bei dieser Reaktion entstehenden chiralen Zentrum hängt in komplexer Weise vom verwendeten Lösungsmittel, eingesetzter Hilfsbase und Hydrierungsgeschwindigkeit ab.

4. Der Einfluß der Substituenten auf diese Induktion entspricht im wesentlichen ihrem sterischen Anspruch. Der Effekt ist für den Substituenten der angreifenden Aminkomponente am größten.

5. Nach Abspaltung der Schutzgruppe können die 2-(1'-Aminoalkyl)-4-alkyl-5-benzyloxyoxazole als Aminkomponenten in der Peptidchemie eingesetzt werden. Sie stellen Syntheseäquivalente für Dipeptide dar.

6. Die hydrogenolytische Kopplung der 5-Benzyloxyoxazole mit Aminen kann auch intramolekular durchgeführt werden und verläuft dann mit hoher Stereoselektivität. Als Beispiel wurde das Cyclopentapeptid Cyclo(-L-Ala-L-Leu-L-Leu-L-Ala-D,L-Leu) hergestellt.

7. Die in dieser Arbeit vorgestellte Cyclodehydratisierung kann auch auf die Synthese von 5-Benzyloxyoxazolen mit komplexen Alkylsubstituenten in 2-Stellung angewandt werden. Als Beispiel wird der lineare Vorläufer **87** eines 14gliedrigen Cyclopeptid-Alkaloidmodells synthetisiert.

8. Bei Verwendung eines großen Überschusses an Katalysator (7 Grammäquivalent) kann aus diesem Vorläufer unter hydrierenden Bedingungen ein Cyclopeptid-Alkaloidmodell des Pandamin-Typs in ca 11%iger Ausbeute hergestellt werden.

II. Allgemeiner Teil

5-gliedrige Heterocyclen als Syntheseäquivalente für Carboxylgruppen

1.Einleitung

Die Carboxylgruppe und ihre Derivate wie Ester oder Amide gehören zu den wichtigsten funktionellen Gruppen der organischen Chemie. Ihre Reaktivität sowie ihre vielfachen Umwandlungsmöglichkeiten haben sie seit Beginn der präparativen Chemie zu einem der meist verwendeten Funktionen werden lassen. Auch die Natur bedient sich ihrer beim Aufbau vielfältigster Verbindungen aus einfachen Essigsäurederivaten.

Um das synthetische Potential der Carboxylfunktion beim Aufbau komplexer Verbindungen stärker ausnützen zu können, ist in den letzten Jahren ein immer größeres Interesse an einem wirksamen Schutz dieser Gruppe beziehungsweise am Einsatz von Syntheseäquivalenten derselben entstanden. Ein Synthesebaustein mit maskierter Carboxylgruppe, die erst zum gewünschten Zeitpunkt freigesetzt wird, kann eine Umsetzung z.B. mit Nukleophilen oder Reduktionsmitteln ermöglichen ohne Angriff dieser Reagenzien auf die später benötigte Carboxylfunktion.

Eine Möglichkeit des Schutzes, die in letzter Zeit an Bedeutung gewonnen hat, ist die Umwandlung in meist fünfgliedrige Heterocyclen. Mit der unterschiedlichen Reaktivität dieser Heterocyclen und der meist schonenenden und selektiven Freisetzung der Carboxylgruppe aus diesen Heterocyclen sind wichtige Voraussetzungen ihrer Anwendung als Schutzgruppen erfüllt.

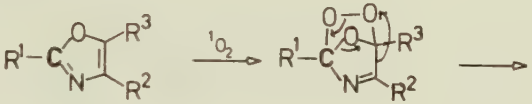
Unter den Carbonsäuren nehmen die α-Aminocarbonsäuren aufgrund ihrer präparativen und biologischen Bedeutung einen besonderen Platz ein. Neben der zusätzlichen α-Aminofunktion stellt hier das chirale Zentrum, benachbart der Carboxylgruppe, eine besondere Herausforderung für den präparativ arbeitenden Chemiker dar. Eine Maskierung als Heterocyclus bietet die Möglichkeit, statt einer funktionellen Gruppe die gesamte Sequenz: -N-C*-CO- in den Heterocyclus einzubauen und nach erfolgreicher Manipulation mit möglichst hoher optischer Reinheit wieder freizusetzen. Bei der Synthese von Aminosäuren und einigen Peptiden wurde diese Möglichkeit in jüngster Zeit von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht.

Die folgenden Seiten geben eine Übersicht über einige fünfgliedrige Heterocyclen, deren Umwandlung in Carboxylgruppen beziehungsweise in α-Aminocarbonsäuren untersucht worden ist und zum Teil bereits präparative Anwendung gefunden hat.

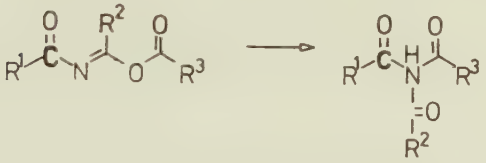
2. Heterocyclen mit O,N in 1,3-Position

2.1. Oxazole

Ende der sechziger Jahre beobachtete **Wasserman** als erster das Auftreten von Triamiden bei der Umsetzung von Oxazolen mit Singulett-Sauerstoff[1,2]. Durch Verwendung von markiertem Sauerstoff ermittelte er als Mechanismus eine 1,4-Addition des $^1O_2$ an das Oxazol **1**, gefolgt von einer Baeyer-Villiger ähnlichen Umlagerung zum Iminoanhydrid und anschließendem O,N-Acylshift zum Triamid **2**[3].



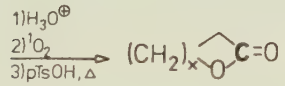
1



2

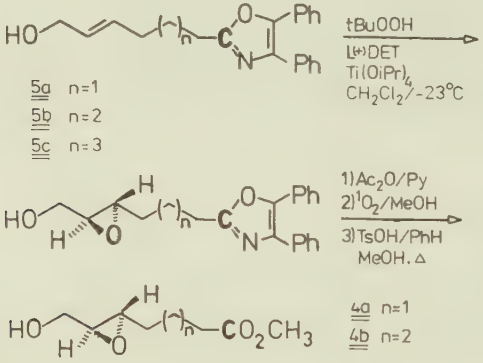
Das Triamid ist ein höchst reaktives Acylierungsreagenz. Wählt man als Ausgangsoxazol ein 2-Alkyl-4,5-diaryloxazol, kann darüberhinaus selektiv der 2-Alkylrest als Acylgruppe unter Verwendung eines C-Atoms aus dem Heterocyclus übertragen werden. **Wasserman** und seine Mitarbeiter verwendeten diese Möglichkeit zunächst intramolekular zur Synthese von Lactonen[4,5].

3



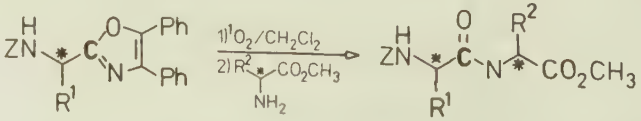
Die Anwesenheit von Doppelbindungen, Ether- oder Carbonylgruppen beeinträchtigt die Umsetzung mit Singulett-Sauerstoff nicht, so daß über die Alkylierung des 4,5-Diphenyl-2-methyloxazols **3** eine ganze Reihe polyfunktioneller Lactone synthetisiert werden konnten.

Eine interessante Anwendung dieser Methode wurde von **Pridgen** und Mitarbeitern[6] bei der Synthese von (-)-Methyl-(5S,6S)-oxido-7-hydroxy-heptanoat **4a**, einer wichtigen Zwischenstufe der **Leukotrien A-E - Synthese, vorgestellt.**



Die Sharpless-Oxidation des allylischen Alkohols mit dem 4,5-Diphenyloxazol als Carboxylschutzgruppe führte zum enantiomerenreinen Epoxid, ein Ergebnis, das sich mit der als Ester geschützten Säurefunktion nicht erzielen ließ. Voraussetzung allerdings scheint ein Mindestmaß an räumlicher Entfernung des Oxazols zur Doppelbindung zu sein. Die Umsetzung von **5a** ergab kein Produkt.

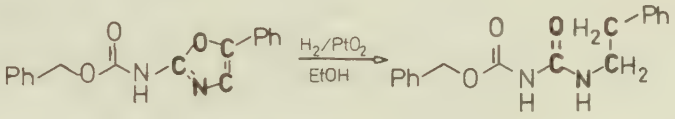
Wasserman und Mitarbeiter[7] untersuchten ebenfalls die intermolekulare Kopplung mit Aminosäureestern.



Auch hier verlief die Umsetzung glatt in guten Ausbeuten und unter weitgehendem Erhalt der Konfiguration.

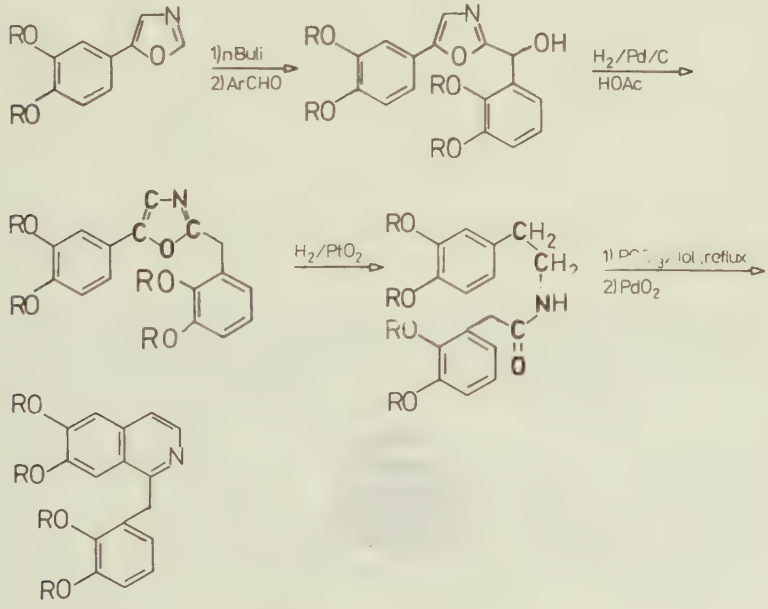
Eine weitere Möglichkeit der Umwandlung eines Oxazols in ein Carbonsäurederivat stellt die katalytische Reduktion dar, bei der unter Bruch der C5-O-Bindung der Ring geöffnet wird und sich unter Verwendung aller fünf Atome des Heterocyclus ein sekundäres Amid bildet.

Nach frühen Versuchen von **Dornow** und **Eichholtz**[9], welche Natrium in Ethanol als Reduktionsmittel verwendeten, führten **Tanaka** und Mitarbeiter[7] eine Reihe von Experimenten an verschiedenen Oxazolcarbamaten **6** durch.



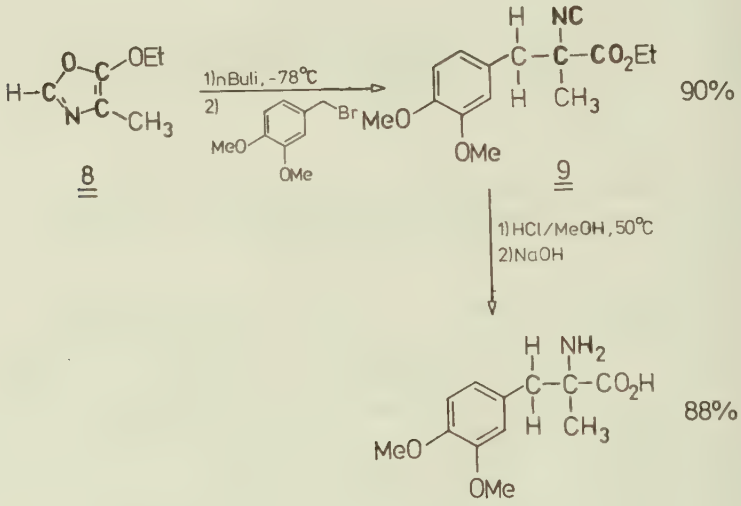
6

Angewendet wurde diese Umwandlung von **Kozikowski** für die Synthese von Benzylisochinolin-Alkaloiden[10].

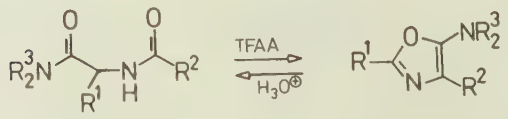


7

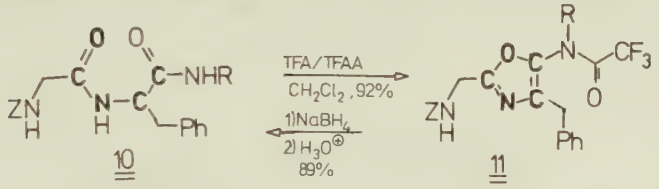
Auch in der Chemie der Aminosäuren und Peptide können Oxazole als Syntheseäquivalente eingesetzt werden. **Jacobi** und Mitarbeiter[11] fanden bei Versuchen zur Kernalkylierung von 5-Alkoxyoxazolen **8** heraus, daß Lithiierung in 2-Position zu Ringöffnung und nach erfolgter Alkylierung zu α-Isocyancarbonsäuren **9** führt. Auf diesem Weg ist die Synthese verschiedenster Aminosäuren aus 5-Alkoxy-4-alkyl(oder-aryl)oxazolen unter Einbezug aller Atome des Heterocyclus möglich.



Eine Sonderstellung nehmen die 5-Aminooxazole ein. **Fleury**[12] stellte fest, daß diese aus Diamiden gewonnenen Oxazole sich unter sauren Bedingungen leicht wieder zu den Diamiden öffnen.



Lipshutz und Mitarbeiter[13] erkannten den präparativen Wert dieser Reaktion für die Peptidchemie. Mit R^1 als einer Aminomethylgruppe konnte so ein Dipeptid **10** in ein 5-Aminooxazol **11** überführt und durch einfache saure Hydrolyse zurückgewonnen werden. Bei dieser Umwandlung wird die gesamte Atomsequenz O-C-N-C-C des Dipeptides in den Heterocyclus eingebaut beziehungsweise aus ihm wiedergewonnen.



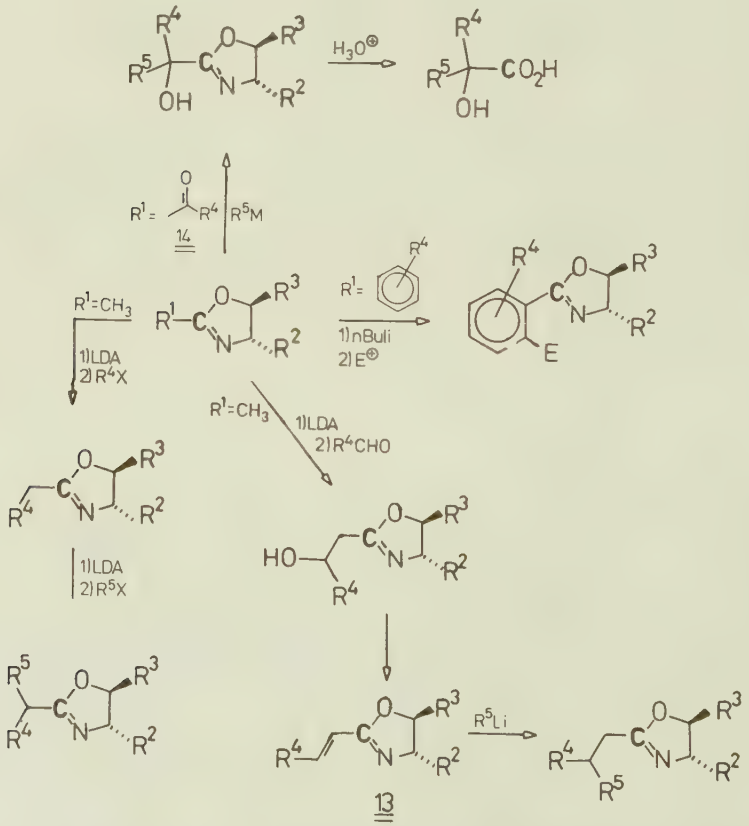
10 11

Alkylierung am Amid-Stickstoff (R^1=H) beziehungsweise an der Methylengruppe in 2-Position können auf der Oxazolstufe durchgeführt werden. Angestrebt wird von den Autoren die Anwendung dieser Chemie für die Synthese von Cyclopeptidalkaloiden (siehe auch III.5.1).

2.2. Oxazoline

In der Arbeitsgruppe von **Meyers**[14] wurde seit Mitte der siebziger Jahre die Verwendung der 2-Oxazoline als Schutzgruppe für Carbonsäuren untersucht. Die durch Umsetzung mit Aminoalkoholen als Oxazoline **12** geschützten Carbonsäuren konnten nach Metallierung mit LDA ohne weiteres mono- oder dialkyliert beziehungsweise mit Aldehyden in die entsprechenden ß-Hydroxysäuren oder durch Wasserelimination in α,ß-ungesättigte Säuren umgewandelt werden. 2-Vinyl- und 2-Acyl-oxazoline, **13** und **14**, reagieren als elektrophile Substrate mit metallorganischen Verbindungen unter Kettenverlängerung[15,16]. Aus den Oxazolinen entstehen durch saure Hydrolyse unter Beibehaltung des C-2-Atoms des Hetrocyclus die freien Carbonsäuren.

Präparativ besonders wertvoll ist der Einsatz chiraler Oxazoline. Mit R^2 = CH_2OMe und R^3 = Phenyl konnten bei der Dialkylierung hohe Enantiomeren- Überschüsse (54-85%) der chiralen Carbonsäuren erzielt werden[17]. Je nach Reihenfolge der Alkylierung wurde entweder das R- oder das S-Enantiomer als Hauptprodukt synthetisiert. Noch erfolgreicher war die Umsetzung der chiralen 2-Vinyloxazoline mit Lithiumorganylen[18] mit Werten von 91-99% für den Enantiomeren- Überschuß für die entstehenden 3-Alkylcarbonsäuren.

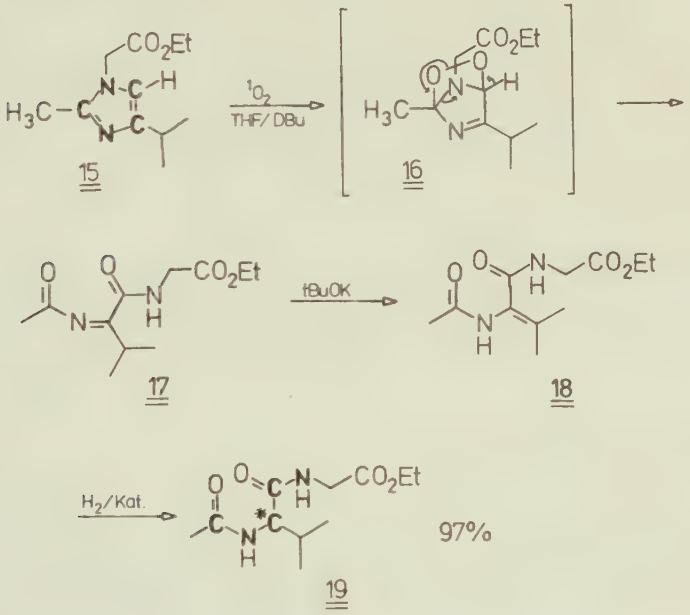


Schema 1: Verwendung von 2-Oxazolinen als Carboxylschutzgruppe

3. Heterocyclen mit N,N in 1,3-Position

3.1. Imidazole

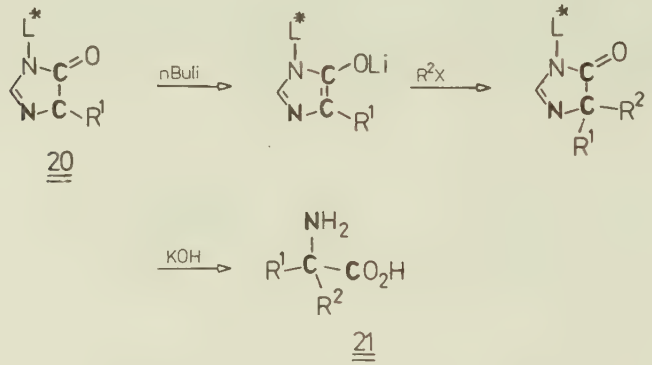
1,2,4-trisubstituierte Imidazole **15** reagieren nach **Lipshutz** und Mitarbeitern[18,19] mit Singulett-Sauerstoff analog den Oxazolen als Azadiene. In Gegenwart einer Base zerfallen die entstehenden Endoperoxide **16** zu Imindiamiden **17**. Isomerisierung zu den Enamiden **18** und Hydrierung ergeben die Diamide **19**.



Mit entsprechenden Substituenten können unter Einbezug des gesamten heterocyclischen Gerüstes Dipeptide synthetisiert werden. Bei Verwendung von $(Rh(NBD)Cl)_2$-(R,R)-DIPAMP als chiralem Hydrierungskatalysator ergaben sich ausgezeichnete optische Ausbeuten[17]. Da die benötigten Imidazole aus Olefinen durch Cyclisierung mit $NOBF_4$ in Acetonitril und anschließender Reduktion mit $TiCl_3$ zugänglich sind[20], ergeben sich auf diesem Weg interessante Umwandlungsmöglichkeiten.

3.2. Δ2-Imidazolin-5-one

Schöllkopf und Mitarbeiter[21,22] verwendeten Δ2-Imidazolin-5-one mit chiralen Substituenten in 1-Position **20** zur asymmetrischen Synthese von α-Alkyl-α-Aminosäuren **21**.



20 21

Das chirale Hilfsreagenz (S)-1-Phenylethylamin wird bei der Reaktionsfolge zurückgewonnen. Die chemischen und sterischen Ausbeuten sind größtenteils ausgezeichnet.

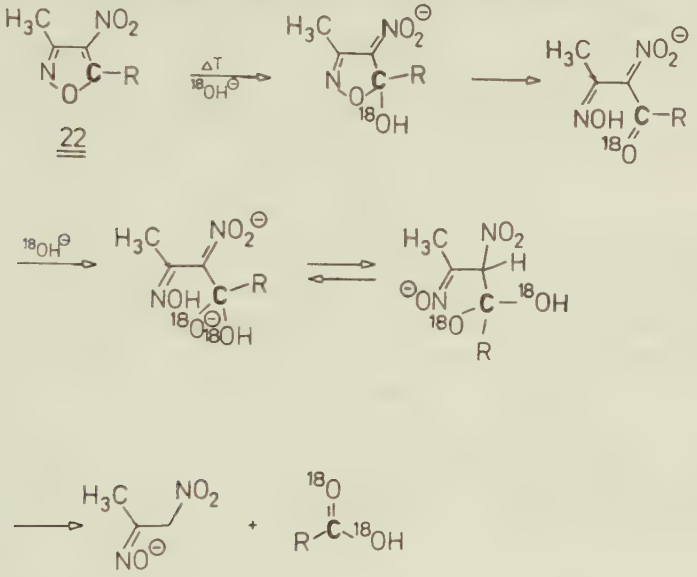
4. Heterocyclen mit O,N in 1,2 Position

4.1 Isoxazole

Die Umwandlung von Isoxazolen in polyfunktionelle acyclische Verbindungen ist seit langem bekannt. Sie werden in erster Linie als Syntheseäquivalente für Enaminoketone, 1,3-Dicarbonylverbindungen sowie ß-Hydroxyketone eingesetzt[23,24]. In einer Reihe von Fällen haben sie aber auch für die Herstellung von Carbonsäurederivaten Bedeutung erlangt.

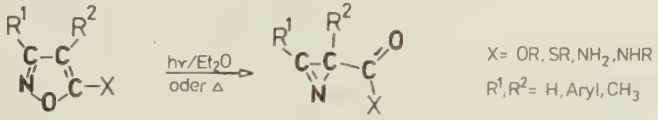
So verwendeten **Sarti-Fantoni** und Mitarbeiter 3-Methyl-4-nitro-5-styrylisoxazole **22** zur Synthese von Zimtsäure- und Arylpropiolsäurederivaten[25,26]. Der Isoxazolring wird durch alkalische Hydrolyse gespalten. Das C-5-Atom des Heterocyclus wird zur Carboxylgruppe der entstehenden Säure. Wie durch Untersuchungen

mit ^{18}O-markierter NaOH gezeigt werden konnte, stammen die Sauerstoffatome dieser Carboxylgruppe aus dem Hydrolysereagenz und nicht aus dem Heterocyclus[27]. Die Methode eignet sich also auch zur Darstellung doppelt ^{18}O-markierter Carbonsäuren.



22

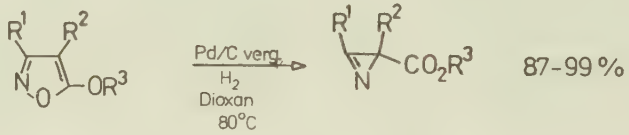
Isoxazole liefern bei Photolyse oder Thermolyse 2-Acyl-2H-azirine **23**, die je nach verwendeter Wellenlänge beziehungsweise Reaktionstemperatur zu Oxazolen weiterreagieren können. Durch den Einsatz von 5-Alkoxy- und 5-Aminoisoxazolen konnten **Nishiwaki** und Mitarbeiter 2H-Azirin-2-carboxylate beziehungsweise 2H-Azirin-2-carboxamide synthetisieren, eine Klasse von Verbindungen, die auf anderen Wegen nicht leicht zugänglich ist[28].



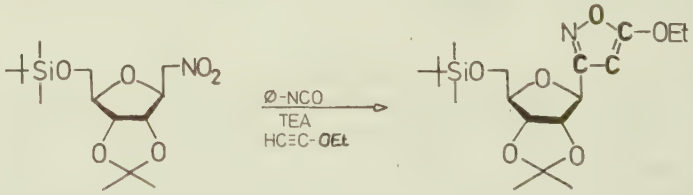
23

Reduktion mit Natrium- oder Kaliumborhydrid ergibt die entsprechenden Aziridinderivate in guten Ausbeuten[29].

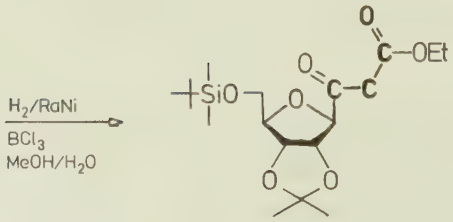
Auch durch katalytische Hydrierung von Isoxazolen können diese Azirin-2-carbonsäurederivate hergestellt werden[30].



Die Umsetzung von 5-Alkoxyisoxazolen mit den üblichen Hydrierungskatalysatoren und Wasserstoff führt durch Hydrogenolyse der N-O-Bindung zu ß-Ketoestern. **Kozikowski** und Mitarbeiter verwendeten diese Reaktion, um ausgehend von Ribofuranosylnitromethan **24** und Ethoxyacetylen, über ein 5-Ethoxyisoxazol **25** den ß-Ketoester **26** zu synthetisieren. Dieser stellt einen vielseitigen Vorläufer für eine ganze Reihe C-derivatisierter Nukleoside dar[31]. Vier Atome des Heterocyclus werden in das acyclische Carbonsäuregerüst eingebaut.

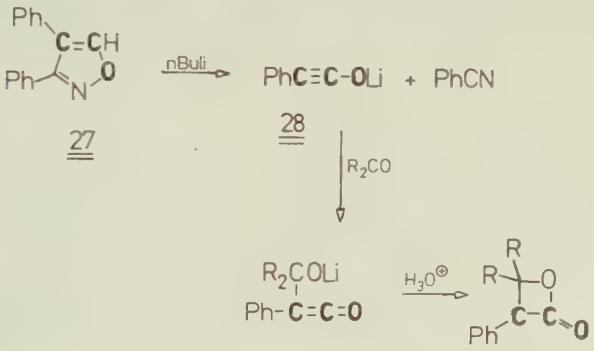


24 25



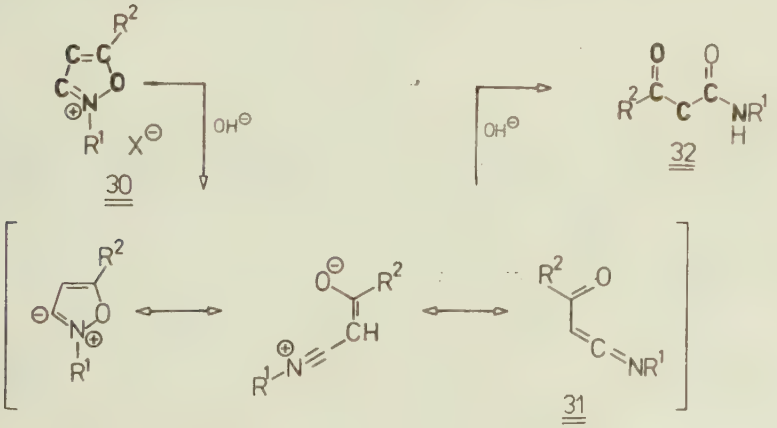
26

Eine spezielle Anwendung der Isoxazole als Carbonsäureäquivalente stellt die Reaktion von 3,4-Diphenylisoxazol **27** mit Butyllithium dar. **Hoppe** und **Schöllkopf** synthetisierten nach Abfangen des entstandenen Lithium-ynolates **28** mit Ketonen ß-Lactone **29**, welche die C-C-O-Sequenz des Heterocyclus enthalten[32].



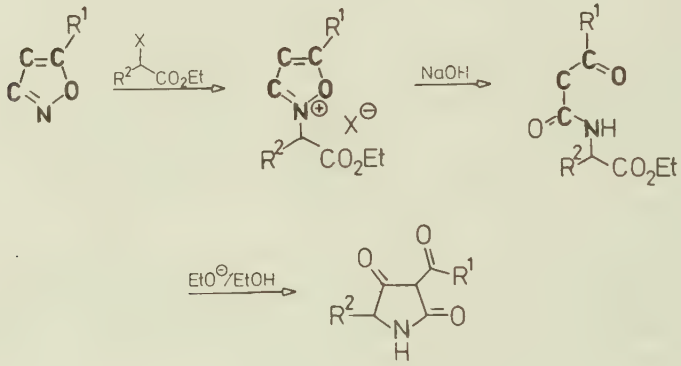
27 28 29

Die Ringöffnung von 3-unsubstituierten Isoxazoliumsalzen **30** bei Anwesenheit von Nukleophilen ist schon seit Beginn des Jahrhunderts bekannt. **Woodward** und **Olofson** führten eine systematische Untersuchung dieser Reaktion mit einer großen Anzahl von Nukleophilen durch und schlugen ein α-Ketoketenimin **31** als Zwischenstufe dieser basenkatalysierten Reaktion vor[33].



30 32 31

In wäßriger Lösung entstehen ß-Ketoamide, in die alle 5 Atome des Heterocyclus eingebaut sind. Mit Carboxylaten als Nukleophile entstehen Enolester, welche als Acylierungsreagenzien in der Peptidchemie weite Anwendung gefunden haben[34,35]. Aber auch die Überführung in ß-Ketoamide wird präparativ ausgenutzt wie die Synthese von 3-Acyltetramsäure 33 von **P.DeShong** und Mitarbeitern zeigt[36]

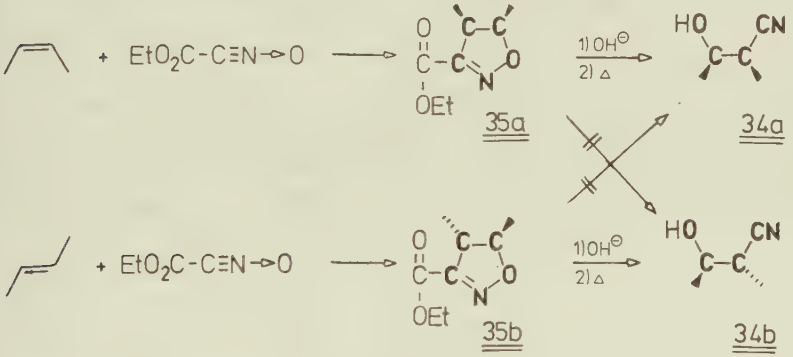


33

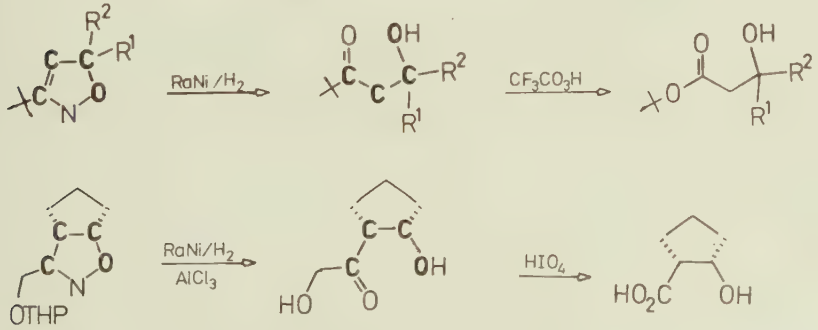
4.2. Isoxazoline

Isoxazoline werden ebenfalls in vielfältiger Weise als Syntheseäquivalente eingesetzt: γ-Aminoalkohole, ß-Hydroxyketone, α,ß- und ß,γ-ungesättigte Oxime können aus ihnen entstehen ebenso wie die in dieser Übersicht wichtigen ß-Hydroxynitrile und ß-Hydroxycarbonsäuren bzw -ester[37].

ß-Hydroxynitrile **34** sind aus 3-Isoxazolinylcarbonsäuren **35** durch Thermolyse zugänglich. Da die Edukte aus Olefinen und Nitriloxiden synthetisiert werden und die Geometrie der Olefine die Stereochemie der ß-Hydroxynitrile bestimmt, ist diese Umwandlung von hohem präparativen Interesse.
Auch hier wird die gesamte Atomsequenz des Heterocyclus im Produkt gefunden.



Verschiedene Methoden sind entwickelt worden, um 2- und 3-Isoxazoline in ß-Hydroxycarbonsäuren bzw -ester zu überführen. In jedem Fall wird der Isoxazolinring reduktiv geöffnet und die entstehenden Ketone oxidiert. Dies geschieht entweder durch eine Baeyer-Villiger-Oxidation[38] oder durch eine oxidative Spaltung des entstandenen ß-Hydroxyketons[39].

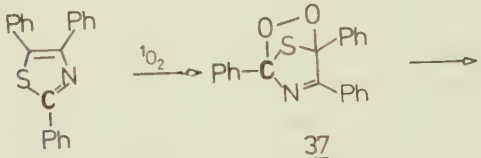


Wieder kann die Stereochemie des Isoxazolinringes im Produkt wiedererkannt werden. Die Sequenz C-C-C-O- des Isoxazolins wird für die β-Hydroxycarbonsäure übernommen.

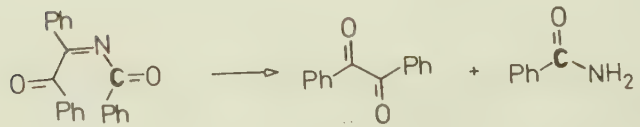
5. Andere Heterocyclen

5.1. Thiazole

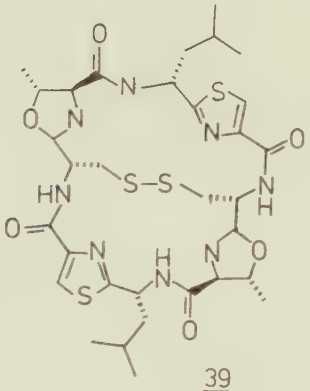
Wasserman berichtete als erster, daß sich Thiazole **36** ähnlich wie Oxazole bei der Umsetzung mit Singulett-Sauerstoff als Azadiene verhalten[40]. Die entstehenden Thioozonide **37** zerfallen in MeOH in α-Diketone und Amide. Das C-2-Atom des Heterocyclus wird wie bei den Oxazolen in eine Carboxylgruppe überführt.



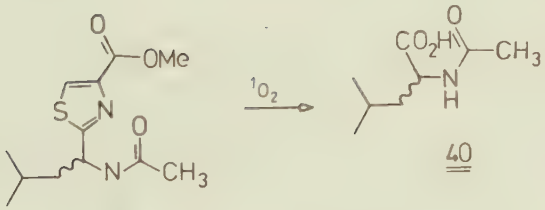
36 37



Biskupiak und **Ireland** verwendeten die Reaktion mit Erfolg zur Konfigurationsaufklärung von Thiazolaminosäuren in natürlich vorkommenden Peptiden[41]. Ein Hydrolysefragment **38** von Ulithiacylamid **39** wurde mit Singulett-Sauerstoff umgesetzt und nach entsprechender Derivatisierung als racemisches Leucin **40** identifiziert. Die direkte Umsetzung des Naturstoffes hingegen ergab in der gleichen Reaktionsfolge zwei Moläquivalente D-Leucin. Die thiazolhaltige Aminosäure racemisiert also im Verlauf der sauren Hydrolyse des Naturstoffes.



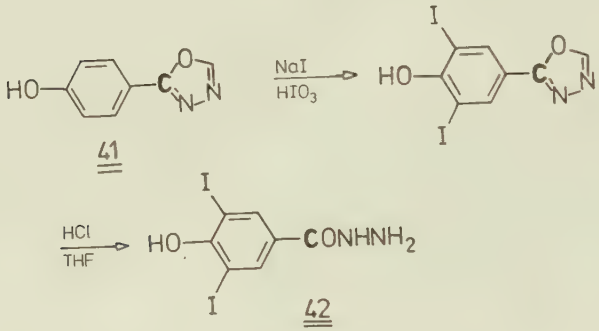
39



38 40

5.2. 1,3,4-Oxadiazole

1,3,4-Oxadiazole **41**, die aus Carbonsäurehydraziden synthetisiert werden können[42], können durch saure Hydrolyse wieder in diese überführt werden. **Heindel** und Mitarbeiter benutzten diese Reaktionsfolge zur Derivatisierung aromatischer Carbonsäuren[43,44].



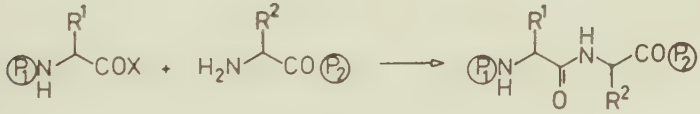
Auf diese Weise sind ^{125}I-markierte aromatische Carbonsäuren **42** und ihre Derivate zugänglich, welche für biochemische Untersuchungen von Bedeutung sind.

III. Spezieller Teil

5-Benzyloxyoxazole als maskierte aktivierte α-Acylaminosäuren

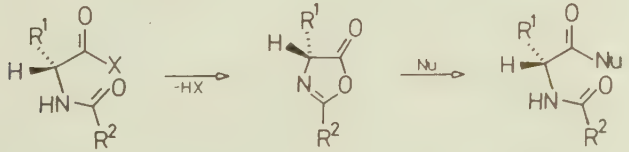
1.Einleitung und Zielsetzung

Schutzgruppen haben gerade in der Peptidchemie eine herausragende Bedeutung. Bei der Kopplung zweier Aminosäuren zu einem Dipeptid müssen die jeweils terminalen Amino- beziehungsweise Carboxylgruppen blockiert sowie die zur Reaktion zu bringende Säurefunktion in bezug auf einen nukleophilen Angriff aktiviert werden.



Um vielstufige Synthesen und die Isolierung der aktivierten Aminosäurekomponente zu vermeiden, haben sich deshalb vor allem Kopplungsreagenzien durchgesetzt, bei denen Aktivierung der Carboxylgruppe und Kopplung mit der Aminkomponente in einer Eintopf-Reaktion erfolgen. Beispiele dafür sind N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid[45], Chlorkohlensäureester[46] und die Azidmethode [47].

2-Oxazolin-5-one sind aus α-Acylaminosäuren nach Aktivierung der Carboxylgruppe durch intramolekulare Acylierung der Amidfunktion synthetisierbar. Sie werden von Nukleophilen durch Angriff auf die C-O-Doppelbindung leicht geöffnet und können so als Syntheseäquivalente für α-Acylaminosäuren betrachtet werden.

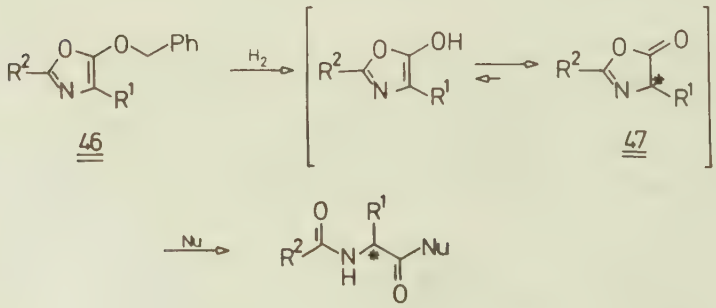


Ihrem Einsatz in der Peptidsynthese stehen allerdings einige Nachteile entgegen:

1. Das α-ständige H-Atom in **44** ist acide. Unter basischen Bedingungen kann daher durch Deprotonierung Racemisierung eintreten. Diese Eigenschaft macht die Δ2-Oxazolin-5-one zu unerwünschten Nebenprodukten bei der Kopplung von Aminosäureestern mit aktivierten N-Acylaminosäuren.
2. Δ2-Oxazolin-5-one können aus aktivierten α-Acylaminosäuren nur in Abwesenheit anderer Nukleophile effektiv synthetisiert werden. Die Umsetzung zum Δ2-Oxazolin-5-on stellt also einen zusätzlichen Syntheseschritt dar.

Zusammen mit der geringen Stabilität isolierter Oxazolinone lassen diese Eigenschaften eine Verwendung dieser Verbindungen in der Peptidchemie wenig sinnvoll erscheinen.

Eine interessante Ausweitung der Anwendungsmöglichkeiten von Δ2-Oxazolin-5-one bietet ihre Maskierung als 5-Benzyloxyoxazole **46**, welche in der Enolform fixierte Oxazolinone darstellen. Durch hydrogenolytische Spaltung des Benzylethers können aus diesen Verbindungen "in situ" Δ2-Oxazolin-5-one **47** entstehen[48], welche mit anwesenden Nukleophilen direkt weiterreagieren. 5-Benzyloxyoxazole können so als maskierte, aktivierte N-Acylaminocarbonsäuren betrachtet werden.



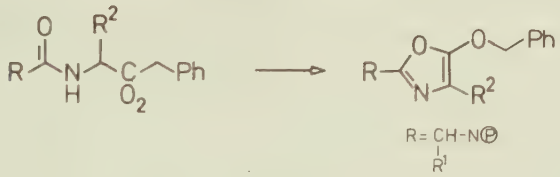
Schema 2: 5-Benzyloxyoxazole als maskierte Δ2-Oxazolin-5-one

Mit Carboalkoxygruppen als Acylreste entstehen hierbei 5-Alkoxyoxazole.

Zur gleichen Zeit fanden **Schöllkopf** und Mitarbeiter heraus, daß die Reaktion von α-metallierten Alkylisocyaniden **53** mit Acylierungsreagenzien Oxazole ergibt[82]. Auch hier können durch die Verwendung von Chlorkohlensäureestern 5-Alkoxyoxazole in guten Ausbeuten synthetisiert werden.

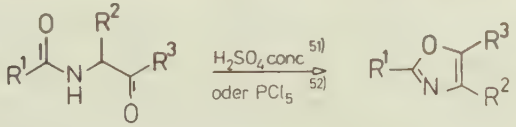
53

Diese kurze Übersicht zeigt, daß 5-Benzyloxyoxazole auf verschiedenen Wegen zugänglich sind.
Für die geplante Verwendung dieser Oxazole als Schutzgruppen in der Peptidchemie ist allerdings eine Synthese dieses Heterocyclus aus Aminosäurederivaten eine wichtige Vorbedingung. Hinzu kommt, daß für ein 5-Benzyloxyoxazol als Dipeptidbaustein ein α-Acylaminoalkyl-Substituent in 2-Stellung Voraussetzung ist.



2.2. Die Robinson-Gabriel-Synthese

Zu Beginn dieses Jahrhunderts beobachteten **Robinson**[83] und **Gabriel**[84] unabhängig voneinander, daß α-Acylaminoketone **54** zu trisubstituierten Oxazolen **55** cyclodehydratisiert werden können.



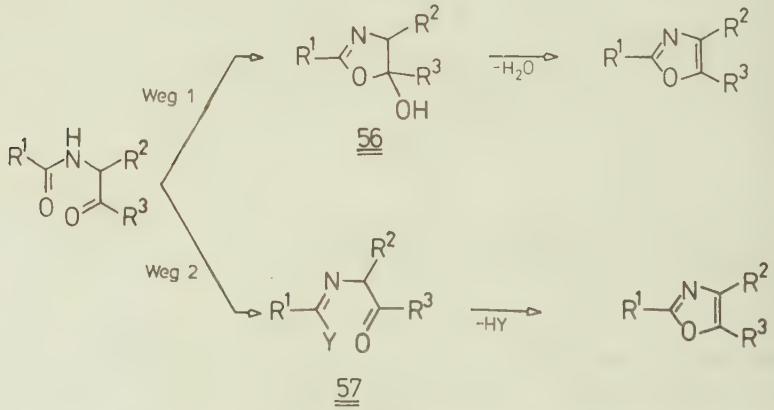
54 55

15 Jahre später cyclisierten **Karrer** und Mitarbeiter verschiedene α-Acylaminosäureester zu den entsprechenden 5-Alkoxyoxazolen[58]. Für den Mechanismus dieser Cyclisierung gibt es zwei Möglichkeiten:

1. Das Amid-Sauerstoffatom greift die eventuell durch Lewis-Säuren aktivierte Carbonylfunktion an; der entstehende Fünfring **56** stabilisiert sich durch Wasserabspaltung zum Oxazol.
2. Die Amidfunktion wird zum Imidderivat **57** aktiviert, welches vom Carbonylsauerstoff angegriffen wird und zum Oxazol cyclisiert.

Wasserman und **Vinick**[59] bestätigten durch ^{18}O-Markierungen den ersten Weg als Route zum Oxazol bei der Cyclisierung von α-Acylaminoketonen mit Schwefelsäure. Diesem Mechanismus trägt auch die Tatsache Rechnung, daß diese Verbindungen vor allem unter dem Einfluß wasserentziehender Lewis-Säuren wie konzentrierter Schwefelsäure, Polyphosphorsäure[57] und wasserfreier HF[58] in guten Ausbeuten zu Oxazolen reagieren.

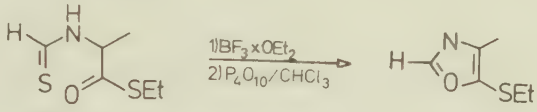
Schema 3:



56 57

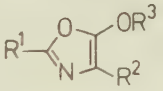
Bei der Umsetzung mit α-Acylaminosäureestern haben sich andere Reagenzien durchgesetzt: P_2O_5[57-61], PCl_5[60], $SOCl_2$[62], $COCl_2$/TEA[63], PPh_3/C_2Cl_6/TEA[64]. Möglicherweise bewirkt die geringere Carbonylaktivität des Esters ein Ausweichen auf den zweiten Weg, so daß mit den oben genannten Reagenzien zunächst Imidchloride

beziehungsweise entsprechende phosphorylierte Zwischenstufen entstehen, welche dann unter Baseneinfluß oder nach Erhitzen zu den Oxazolen cyclisieren. Über diesen Mechanismus wird der Estersauerstoff in den Heterocyclus eingebaut. Die Tatsache, daß bei der Umsetzung von α-Thioformylaminosäurethioester **58** in nahezu quantitativer Ausbeute Oxazole entstehen[45], unterstützt diese Interpretation.



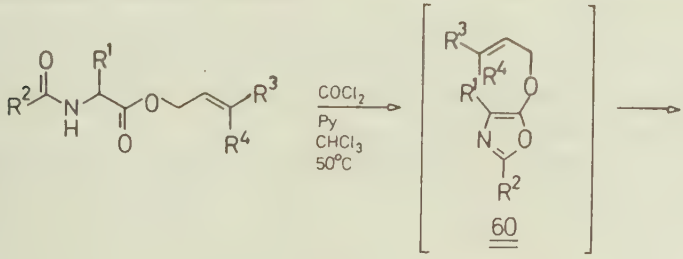
58

Mit Hilfe der Gabriel-Robinson-Synthese sind in den letzten Jahren eine Reihe von 5-Alkoxyoxazolen des Typs **59** hergestellt worden.

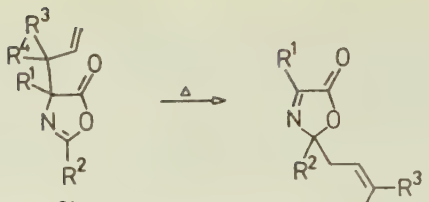


59

Schon früh wurde allerdings von Schwierigkeiten bei der Umsetzung einzelner Substrate berichtet. Zum einen sind bei der Wahl des Esterrestes Einschränkungen zu beachten. **Cornforth**[46] bereits erwähnt Probleme bei der Synthese von 5-Benzyloxyoxazolen, und auch **Lohmar**[44a] und **Klein**[44b] beobachteten die Umlagerung der für diese Arbeit wichtigen 5-Benzyloxyoxazole in ein Gemisch von 4-Benzyl- Δ 2-oxazolin-5-onen und 2-Benzyl-Δ 3-oxazolin-5-onen. 5-Allyloxyoxazole **60** neigen ebenso wie die 5-Propargyloxyoxazole zu Umlagerung in 4-disubstituierte Δ2-Oxazolin-5-one **61**, die unter Umständen weiter in 2-disubstituierte Δ3-Oxazolin-5-one **62** umgelagert werden können[44a].



60



61 62

Auch die Art des Substituenten R^1 beeinflußt den Erfolg der Umsetzung. So stellten **Karrer** und Mitarbeiter schon 1925 fest, daß bei Verwendung längerer Fettsäuren die Acylaminosäureester keine Reaktion eingehen[47].

Die aus Cinnamoylaminosäureestern synthetisierten Oxazole zersetzen sich schon bei Raumtemperatur[44].

Ein Versuch, Peptidester zu cyclisieren (R^1 = α-Acylaminoalkyl), ist bisher noch nicht erfolgt.

2.3. 5-Benzyloxyoxazole aus Dipeptidbenzylestern

2.3.1. Synthese der Ausgangsverbindungen

Um eine unterschiedliche Reaktivität der beiden Acylaminofunktionen im Dipeptid zu gewährleisten, wird die Aminogruppe der N-terminalen Aminosäure als Phthalimid geschützt. Die Umsetzung wurde nach **Nefkens**[48],[49] mit Carboethoxyphthalimid durchgeführt. Die Aminosäurebenzylester wurden als Toluolsulfonate durch azeotrope Veresterung der Aminosäure mit Benzylalkohol und p- Toluolsulfonsäure hergestellt[70]. Die Kopplung zum Dipeptid erfolgte mit DCC/HOBT als Kopplungsreagenz in Chloroform[71]. Die entstehenden N-Phthaloyldipeptidbenzylester wurden aus Petrolether 60-90/Essigester umkristallisiert.

Tabelle 1 gibt Ausbeute und Schmelzpunkte der synthetisierten Verbindungen wieder.

Tabelle 1: Ausbeute und Schmelzpunkte der synthetisierten N-Phthaloyldipeptidbenzylester 63

Nr.	R^1	R^2	Ausbeute(%)	Fp.(°C)
63a	CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$	93	125-126
63b	CH_3	$CH_2C_6H_5$	76	127-128
63c	CH_3	$CH(CH_3)_2$	50	113-114
63d	$CH_2C_6H_5$	$CH_2CH(CH_3)_2$	89	82- 84*
63e	$CH(CH_3)_2$	$CH_2CH(CH_3)_2$	62	123-124
63f	$CH_2CH(CH_3)_2$	$CH_2CH(CH_3)_2$	82	96- 98
63g	H	$CH_2CH(CH_3)_2$	79	106-107

* zunächst chromatographische Reinigung durch flash[124]-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether 60-90/Essigester (2/1) als Eluens.

2.3.2. Versuche mit verschiedenen Dehydratisierungsreagenzien

Eine Reihe der in der Literatur verwendeten Cyclodehydratisierungsreagenzien führte bei der Umsetzung mit den Dipeptidbenzylestern nicht zum Erfolg.

Zweistündiges Refluxieren mit Phosphorpentoxid in Chloroform ergab nach DC-Auswertung keinerlei Reaktion. Erst nach längerem Erhitzen konnten neben dem Ausgangsmaterial zusätzliche Flecken im DC beobachtet werden, die nach dem Laufverhalten jedoch alle polarer als die Startverbindung waren und daher kein Produkt beinhalten konnten. Analoge Ergebnisse brachten die Versuche mit Acetonitril als Lösungsmittel.

Vorsichtiges Erwärmen des Dipeptidbenzylesters mit 1 Äquivalent PCl_5 führte ebenfalls nur zu unumgesetztem Startmaterial, dessen Verschwinden im DC erst nach längerem Erhitzen erreicht wurde, wiederum nur zugunsten mehrerer polarerer Verbindungen.

36 Stunden wurde bei Raumtemperatur mit $COCl_2$/TEA gerührt. Auch unter diesen Bedingungen fand keine Reaktion statt.

Das System Trifluoressigsäureanhydrid/Trifluoressigsäure, welches von **Fleury**[12] und **Lipshutz**[13] bei der Cyclisierung von α-Acylaminosäureamiden zu den entsprechenden 5-Aminooxazolen erfolgreich eingesetzt wurde, führte zwar zur vollständigen Umsetzung der Ausgangsverbindung; das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht isoliert werden.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Experimente.

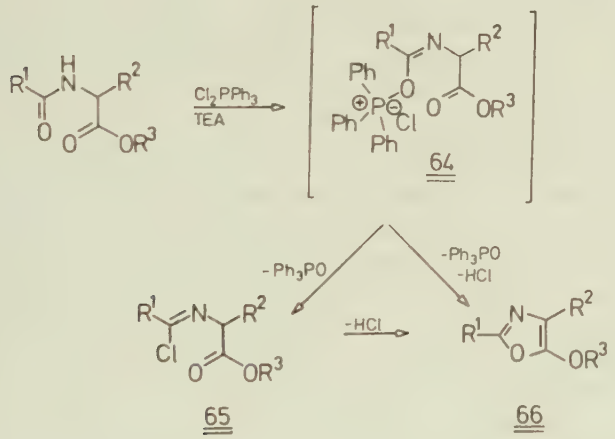
Tabelle 2: Cyclisierungsversuche an Pht-L-Val-L-LeuOBz **63e**

Reagenz	Lösungsmittel	Bedingungen	Ergebnis
2 Äq. P_2O_5	$CHCl_3$	2h reflux.	Startmaterial
2 Äq. P_2O_5	$CHCl_3$	5h reflux.	Startmaterial und andere polarere Flecken
3 Äq. P_2O_5	CH_3CN	0.5h 70°C	Startmaterial und andere polarere Flecken
3 Äq. P_2O_5	CH_3CN	3h reflux.	Vielzahl polarerer Flecken
1 Äq. PCl_5	-	15°-35°C	Startmaterial
1 Äq. PCl_5	CH_3CN	2h reflux.	Vielzahl polarerer Flecken
$COCl_2$/TEA	Tol./CH_3CN	36h RT	Startmaterial
TFAA/TFA	-	15h RT, 2h reflux.	kein Produkt

2.3.2. Umsetzung mit dem System PPh_3/C_2Cl_6/TEA/NaI

Eines der mildesten dehydratisierenden Chlorierungsreagenzien ist das von **Appel** und Mitarbeitern entwickelte System Triphenylphosphan/Hexachlorethan[72-74]. Durch Lösen dieser beiden Komponenten in Acetonitril kann das hochreaktive Dichlortriphenylphosphoran problemlos in situ erzeugt werden. **Lohmar**[44a] verwendete dieses System zur Synthese von 5-Alkoxyoxazolen aus N-Acylaminosäureestern und schlug in Anlehnung an die Untersuchungen der Imidchloridsynthese aus Carbonsäureamiden[72] den folgenden Mechanismus vor:

Schema 4:



64 65 66

Über das phosphorylierte Imidderivat **64** entsteht durch Abspaltung von Triphenylphospinoxid und HCl entweder das Oxazol **66** oder in einer Konkurrenzreaktion ohne HCl-Eliminierung das Imidchlorid **65**. Die Imidchloride 65 cyclisieren nur bei erhöhten Temperaturen zum Oxazol. Nach Überführung in die Imidiodide durch Zugabe von NaI kann die Cyclisierung schon bei Raumtemperatur stattfinden, so daß die Oxazole in guten Ausbeuten entstehen. **Lohmar**[44a] beschränkt sich allerdings ebenso wie **Klein**[44b] auf Oxazole mit aromatischem Rest R^1.

Die Dipeptidbenzylester **63a-g** erwiesen sich als wesentlich reaktionsträger.

Unter den von **Lohmar**[44a] angewandten Bedingungen (Zugabe des Dipeptids und des Triethylamins zum in situ hergestellten Reagenz, spätere Zugabe von NaI) wurde selbst nach mehrtägigem Rühren bei Raumtemperatur hauptsächlich Edukt auf dem DC beobachtet. Auch Erwärmen auf 40° - 50° C führte nicht zur Reaktion. Eine Ausnahme stellte der N-Phthaloylalaninleucinbenzylester **63a** dar. In diesem Fall konnte das entsprechende Oxazol in mäßigen Ausbeuten (38%) isoliert werden.

Ähnliche Resultate wurden mit der von **C.Klein**[44b] entwickelten Variante (Vorlegen von Edukt, Triphenylphosphan und Base, Zutropfen von C_2Cl_6 in Acetonitril, spätere Zugabe von NaI) erzielt. Die Bildung des Reagenzes in Gegenwart des Eduktes brachte keine Vorteile. Wiederum wurde einzig das Oxazol **67a** in vergleichbarer Ausbeute synthetisiert.

Erst eine neue Modifikation der Reaktionsbedingungen erwies sich als allgemein anwendbar. Dabei werden Edukt, Triphenylphosphan, Triethylamin und Natriumiodid in Acetonitril vorgelegt. Unter Kühlung im Eisbad wird Hexachlorethan zugegeben. Nach einigen Stunden bei Raumtemperatur ist das Startmaterial zugunsten eines gelben, unpolareren Fleckes im DC verschwunden. Durch mehrstündiges Erwärmen entsteht aus diesem das Produkt.

Die Gegenwart von Natriumiodid bei der Erzeugung des Dehydratisierungsreagenzes aus C_2Cl_6/PPh_3 beziehungsweise bei der Umsetzung desselben mit den Dipeptiden scheint für diese Reaktion erforderlich zu sein. Offensichtlich erfolgt der für diese Umsetzung notwendige Chlor/Iod-Austausch auf einer früheren Stufe als der des Imidchlorids.

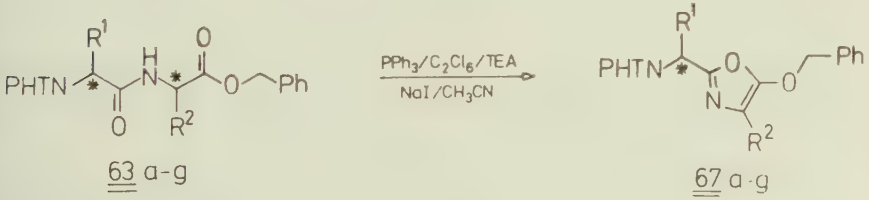
Eine Möglichkeit wäre der Austausch auf der Stufe des phosphorylierten Imidderivates **64**. Ein Austausch von Chlorid gegen Iodid in **64** könnte die Umwandlung zum Oxazol gegenüber der zum Imidiodid begünstigen. Nicht einsichtig bleibt bei dieser Interpretation jedoch, wieso eine spätere Zugabe des NaI diesen Austausch nicht bewirken und so zu einer befriedigenden Umsetzung führen kann.

Möglicherweise entsteht aber auch ein iodhaltiges Phosphorylierungsreagenz an Stelle des Dichlortriphenylphosphorans. Der Austausch von Chlorid gegen Iodid bei der Umsetzung von Alkylhalogeniden mit NaI ist seit langem bekannt[75,76]. Aus Polyhalogenverbindungen entstehen mit einem Überschuß an NaI Olefine neben elementarem Iod und den entsprechenden Natriumhalogeniden. Unter den vorliegenden Bedingungen (leichter Unterschuß an NaI) könnte durch Reaktion des Triphenylphosphans mit dem entstandenen Iod ein iodhaltiges Phosphoran gebildet werden, dessen erhöhte Reaktivität zur Umsetzung der Dipeptidbenzylester **63** führt.

Das oben beschriebene Verfahren ermöglicht die Synthese von 5-Benzyloxyoxazolen aus verschiedensten Dipeptidbenzylestern in guten bis sehr guten Ausbeuten. Auch bei der Herstellung dieser Oxazole mit polyfunktionellen Alkylsubstituenten in 2-Stellung konnte es erfolgreich angewendet werden (siehe III.5.2).
Als wichtige Vorbedingung für die eventuelle stereoselektive Umsetzung dieser Oxazole bleibt die Chiralität in α-Stellung zum Heteroaromaten bei der Cyclisierung erhalten.
Die synthetisierten 5-Benzyloxyoxazole sind ausnahmslos stabile, zum Teil kristalline Verbindungen, die durch Chromatographie an Kieselgel beziehungsweise Umkristallisation problemlos zu reinigen sind und ohne weiteres bei Raumtemperatur aufbewahrt werden können. Damit sind wichtige Voraussetzungen für ihre Verwendbarkeit als Schutzgruppen für α-Acylaminosäuren erfüllt.

Tabelle 3 gibt Ausbeute und einige physikalische Daten der nach Schema 5 hergestellten Oxazole wieder.

Schema 5:



63 a-g

67 a-g

Tabelle 3: Ausbeute, Schmelzpunkte und optische Drehwerte der synthetisierten 4-Alkyl-5-benzyloxy-2-(1'-N-phthaloylaminoalkyl)oxazole **67**

Nr.	R^1	R^2	Ausbeute(%)	Schmelzpunkt(°C)	$[\alpha]_D$ *
67a	CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$	88[b]	85-86	-19.0
67b	CH_3	$CH_2C_6H_5$	55	95-96	- 8.2
67d	$CH_2C_6H_5$	$CH_2CH(CH_3)_2$	83	öl	-42.1
67e	$CH(CH_3)_2$	$CH_2CH(CH_3)_2$	41	öl	-27.8
67f	$CH_2CH(CH_3)_2$	$CH_2CH(CH_3)_2$	65	Glas	-24.8
67g	H	$CH_2CH(CH_3)_2$	33[b]	öl	

* Die Drehwerte wurden gemessen bei: c=1 in MeOH, λ =589nm, 20°C.
[b] Um eine vollständige Umsetzung zu erreichen, wurde vor dem Erwärmen im Wasserbad noch einmal NaI und TEA zugegeben.

Die Umsetzung des N-Phthaloylalanylvalinbenzylesters **63c** verläuft nach Aussehen und DC-Kontrolle analog der Reaktion der anderen Dipeptide.

Im hochaufgelösten Massenspektrum des Reaktionsproduktes erscheint das für das Oxazol erwartete Molekülion ebenso wie die für die Verbindungen **67** charakteristische Oxazolabspaltung (hier M^+ - 216).

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung stimmmt allerdings nicht mit denen der anderen Oxazole überein. Zwar ist das Methin-Proton des Valins zu tieferem Feld (δ = 2.95 ppm) verschoben, wie es einer Position in α-Stellung zum Heteroaromaten entspräche, doch zeigen die CH_3-Signale des Valins ebenso wie die fünf aromatischen Protonen des Benzylethers unerwartet komplexe Aufspaltungsmuster. Das Methylsignal des Alanins erscheint als Singulett bei überraschend tiefem Feld (δ = 2.3 ppm), und das dem Methinproton des Alanins entsprechende Signal weist eine sehr geringe Intensität auf.

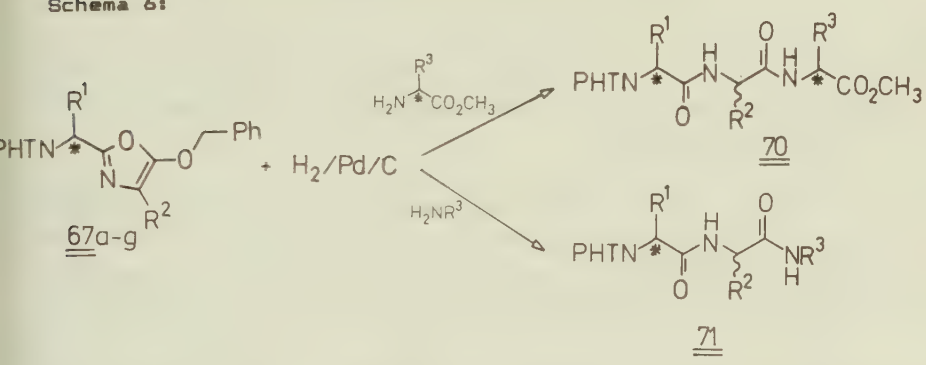
Offensichtlich ergibt die Umsetzung ein durch Wasserabspaltung aus dem Dipeptid entstandenes Isomerengemisch der erwarteten Oxazole, dessen Bestandteile nicht weiter untersucht wurden.

3. Hydrierende Kopplung mit Aminkomponenten

3.1. Entwicklung der optimalen Umsetzungsbedingungen

Zur Demaskierung der 5-Benzyloxyoxazole wird der Benzylether, wie in Schema 6 dargestellt, in Gegenwart einer Aminkomponente hydrogenolytisch gespalten und das entstehende Δ2-Oxazolin-5-on mit dem Amin zum entsprechenden Säureamid umgesetzt.

Schema 6:



Für die Reaktion wurde als aprotisches polares Lösungsmittel Essigester sowie als Katalysator 10% Pd/C gewählt.
Tatsächlich war bei kleinem Überdruck an Wasserstoff (H_2-Ballon) schon nach 3-5 stündigem Rühren bei Raumtemperatur kein Oxazol im DC mehr zu erkennen. Aufarbeitung ergab die gewünschten Amidderivate in guten Ausbeuten.

Die 5-Benzyloxyoxazole lassen sich also problemlos in die aktivierte Form der α-Acylaminosäuren überführen und stellen somit bequem einsetzbare Syntheseäquivalente dieser Funktion dar.

Die Anwesenheit von mehr als einem Äquivalent des nukleophil angreifenden Amins verändert die Höhe der Ausbeute nicht (siehe Reihe 1 und 2 in Tabelle 4 sowie Reihe 1 und 2 in Tabelle 7), ein für die mögliche intramolekulare Anwendung dieser Reaktion wichtiger Befund.

Bei der Synthese von Tripeptiden ist der Einsatz der freien Amine vorteilhaft gegenüber der Verwendung der Aminosäureester als Hydrochloride mit entsprechendem Äquivalent an Triethylamin (siehe Reihe 1 und 3, sowie 4 und 5 in Tabelle 4). Die auch schon von Goodman und McGahren[77] beobachtete verlangsamte Umsetzung der Δ 2-Oxazolin-5-one mit Aminosäureestern in Gegenwart von Triethylaminhydrochlorid führt zu einer deutlich geringeren Ausbeute.

3.2. Zur Stereoselektivität der Reaktion von Δ 2-Oxazolin-5-onen mit Nukleophilen

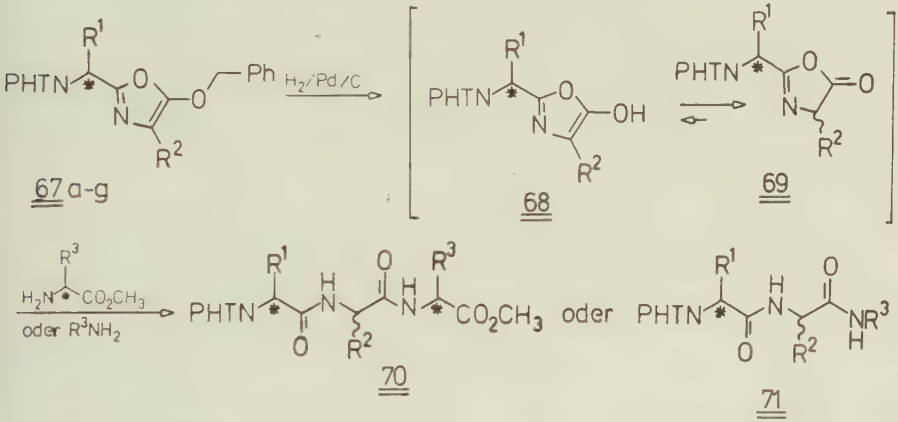
Das stereochemische Verhalten von Δ 2-Oxazolin-5-onen in Gegenwart von basischen Nukleophilen wurde aufgrund seiner großen Bedeutung für die Peptidsynthese bereits Ende der sechziger Jahre von mehreren Arbeitsgruppen untersucht.

In Untersuchungen zur Reaktion chiraler Δ 2-Oxazolin-5-one bei Umsetzung mit achiralen beziehungsweise racemischen Aminosäureestern stellten Goodman und Mitarbeiter[78] fest, daß die Racemisierung dieser Oxazolinone deutlich schneller erfolgt als die Ringöffnung durch das Nukleophil. Polare Lösungsmittel verstärken diesen Effekt, wohingegen durch Verwendung unpolarer Lösungsmittel wie Toluol bis zu 78% Retention erhalten werden kann.

Die Reaktion racemischer Δ 2-Oxazolin-5-one mit chiralen Aminosäureestern ergibt nach **Steglich** und **Weygand**[79,80] eine deutliche negative[81] Induktion, deren Ausmaß vor allem vom sterischen Anspruch des angreifenden Nukleophils abhängt. Als größter Diastereomeren-Überschuß wurde bei der Umsetzung von 4-Isopropyl-2-phenyl- Δ 2-oxazolin-5-on mit L-Valinmethylester 66.8% erreicht. Der Einbau weiterer chiraler Zentren in das Edukt durch Einsatz von Peptidoxazolin-5-onen verringert dagegen die Induktion leicht.

3.3. Untersuchungen zur asymmetrischen Induktion

Schema 7 gibt den Ablauf der untersuchten Reaktion wieder. Durch hydrogenolytische Spaltung des Benzylethers entsteht ein 5-Hydroxyoxazol **68**. Bei dessen Umlagerung zum entsprechenden Δ2-Oxazolin-5-on entsteht ein neues Asymmetriezentrum. Reaktion dieses Oxazolinons mit der vorgelegten Aminkomponente ergibt die isolierten Dipeptidamide beziehungsweise die Tripeptide.



Die folgenden Versuche sollten klären, ob die Bildung der Δ2-Oxazolin-5-one durch Hydrierung an einer Katalysatoroberfläche in Gegenwart sterisch anspruchsvoller oder chiraler Amine zu einer asymmetrischen Induktion am neu entstehenden Chiralitätszentrum führt.

Die Induktion kann dabei vom Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für die Hydrierung bzw die Ringöffnung ebenso abhängen wie von den unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten für die Umsetzung der diastereomeren Δ2-Oxazolin-5-onen mit den Aminen. Wichtig wird ebenfalls das Mengenverhältnis dieser beiden Diastereomeren sein, welches nach der Tautomerisierung 1 beträgt, sich aber durch Epimerisierung in Gegenwart von Basen schnell ändern kann.

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen hinsichtlich dieser Induktion sowie Aussagen über den Einfluß der Reste R^1, R^2 und R^3 auf diesselbe waren Ziel der Experimente.

3.3.1. Die Umsetzung mit α-Aminosäureestern

3.3.1.1. Die Abhängigkeit des Diastereomeren-Überschuß von den Reaktionsbedingungen

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die unternommenen Versuche und ihre Ergebnisse bezüglich sterischer und chemischer Ausbeute. Der Diastereomeren-Überschuß wurde aus dem Verhältnis der Methoxy-Singuletts im ^{1}H-NMR Spektrum bestimmt. Die absolute Konfiguration des überwiegenden Stereoisomers ergab sich ebenfalls aus den Protonen-NMR-Spektren. Dazu wurde dem Diastereomerengemisch eine definierte Menge des unabhängig synthetisierten Pht-L-Ala-L-Leu-L-ValOMe beziehungsweise des Pht-L-Ala-L-Leu-D-ValOMe zugefügt und die Verstärkung des entsprechenden Methoxysignals beobachtet.

Die Resultate aus Tabelle 4 ermöglichen als Schlußfolgerung:

1. Die bereits von **Weygand** und **Steglich** beobachtete "negative Induktion" gilt auch unter diesen Reaktionsbedingungen. Angriff mit L-ValOMe erzeugt überwiegend D-Konfiguration für die zweite Aminosäure im Tripeptid. Bei der Umsetzung mit D-ValOMe gilt das Gegenteil.
2. Die Zugabe eines großen Überschusses an Hünig-Base erhöht die Induktion (Reihe 3 und 7 in Tabelle 4). Die sich zunächst anbietende Erklärung einer vollständigen Equilibrierung der diastereomeren Δ 2-Oxazolin-5-one unter diesen Bedingungen hält den weiteren Ergebnissen aus Tabelle 4 nicht stand. Wäre die erhöhte Induktion im Fall des Angriffs von L-ValOMe allein auf das Erreichen des Gleichgewichtes zurückzuführen, hieße das, daß dasjenige Isomer, welches unter nicht equilibrierten Bedingungen (Reihe 3 in Tabelle 4) schneller reagiert (L,D-Isomer), durch Erreichen des Gleichgewichtes begünstigt wird, also das thermodynamisch stabilere Isomer ist. Dem widerspricht jedoch die Tatsache, daß auch die Reaktion mit D-ValOMe durch die Zugabe von 20 Äquivalenten eine deutliche Induktionserhöhung erfährt (Reihe 5 und 8 in Tabelle 4), allerdings, gemäß der negativen Induktion, für das gegenteilige Isomer.

Tabelle 4: Umsetzung von **67a** mit ValOMe unter hydrierenden Bedingungen: T = 20°C, t = 3-4h, LM = Essigester

Nr	Amin/Base	de(%)	A(%)	Hauptprodukt
1	1 Äq. L-ValOMe x HCl 1 Äq. TEA	11	54	Pht-L-Ala-D-Leu-L-ValOMe
2	2 Äq. L-ValOMe x HCl 2 Äq. TEA	12	54	Pht-L-Ala-D-Leu-L-ValOMe
3	1 Äq. L-ValOMe	18	78	Pht-L-Ala-D-Leu-L-ValOMe
4	1 Äq. D-ValOMe x HCl 1 Äq. TEA	22	45	Pht-L-Ala-L-Leu-D-ValOMe
5	1 Äq. D-ValOMe	19	64	Pht-L-Ala-L-Leu-D-ValOMe
6	1 Äq. L-ValOMe 5 Äq. Hünig-Base	20	55	Pht-L-Ala-D-Leu-L-ValOMe
7	1 Äq. L-ValOMe 20 Äq. Hünig-Base	34	60	Pht-L-Ala-D-Leu-L-ValOMe
8	1 Äq. D-ValOMe 20 Äq. Hünig-Base	47	90	Pht-L-Ala-L-Leu-D-ValOMe
9	1 Äq. L-ValOMe 5 Äq. Proton-Sponge	21	54	Pht-L-Ala-D-Leu-L-ValOMe
10	1 Äq. L-ValOMe 20 Äq. Proton-Sponge	17	54	Pht-L-Ala-D-Leu-L-ValOMe
11	1 Äq. L-ValOMe 20 Äq. TEA	12	29	Pht-L-Ala-D-Leu-L-ValOMe

3. Die Induktion ist keine einfache Funktion der Basizität der eingesetzten Hilfsbase. Trotz des höheren pKa in Essigester (3.5 für Hünig-Base, 4.1 für Triethylamin)[82] ist die Induktion bei Zugabe von 20 Äquivalenten Triethylamin deutlich geringer (Reihe 7 und 11 in Tabelle 4). Auch dies widerspricht der Equilibrierungshypothese. Ist die Hilfsbase allein zur Erreichung des Gleichgewichtes notwendig, sollte eine größere Basenstärke keinen negativen Einfluß haben.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse dieser Umsetzung in Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel aufgelistet.
Deutlich zu erkennen ist die Überlegenheit der Reaktionsführung in Essigester gegenüber DMF als Lösungsmittel, sowohl hinsichtlich chemischer als auch sterischer Ausbeute. Die erheblich vergrößerte Induktion bei der Umsetzung mit Triethylamin als Hilfsbase in Triethylamin als Lösungsmittel gegenüber Essigester

Tabelle 5: Umsetzung von **67a** mit L-ValOMe unter hydrierenden Bedingungen: T = 20°C, t = 3-5h

Nr.	Amin/Base	Lösungsmittel	de(%)	A(%)
1	1 Äq. L-ValOMe 20 Äq. Hünig-Base	EE	34	60
2	1 Äq. L-ValOMe 20 Äq. Hünig-Base	DMF	1	18
3[a]	1 Äq. L-ValOMe 20 Äq. Hünig-Base	$CHCl_3$	8	34
4	1 Äq. L-ValOMe 20 Äq. Proton-Sponge	EE	17	54
5	1 Äq. L-ValOMe 20 Äq. Proton-Sponge	DMF	12	38
6	1 Äq. L-ValOMe 20 Äq. TEA	EE	12	29
7	1 Äq. L-ValOMe 20 Äq. TEA	EE/DMF	6	37
8	1 Äq. L-ValOMe	TEA	30	26
9[b]	1 Äq. L-ValOMe 20 Äq. Hünig-Base	EE	16	52

[a] Reaktionszeit: 22h

[b] Reaktionstemperatur: 0°-5°C

überrascht. Möglicherweise sind unpolare Solventien (Dielektrizitätskonstante ε_{EE} = 6.02, ε_{TEA} = 2.42, ε_{CHCl_3} = 4.806, ε_{DMF} = 36.71)[83,84a] für einen möglichst großen Diastereomeren-Überschuß vorteilhaft. Dies kann eine Folge des energetischen Anhebens der Übergangszustände bei der Ringöffnung der isomeren Oxazolin-5-one bei der Verwendung unpolarer Lösungsmittel sein. 16% de bei einer Reaktionstemperatur von 0°C (Reihe 9 in Tabelle 5) verglichen mit 34% bei 20°C schließt jedoch eine einfache kinetische Kontrolle des Produktverhältnisses durch den Ringöffnungsschritt allein aus.
Die Umsetzung in Chloroform, mit 34% Ausbeute auch vom präparativen Standpunkt unbefriedigend, erzielt die geringste Induktion. Allerdings verläuft die Hydrierung hier auch sehr langsam: eine Reaktionszeit von 22h ist für ein vollständiges Verschwinden des Startmaterials im DC notwendig. Der negative Einfluß einer verlangsamten Hydrierung auf die sterische Ausbeute kann auch in einem anderen Fall beobachtet werden (siehe Reihe 5 in Tabelle 6).

Die beobachteten Ergebnisse lassen Aussagen über den Mechanismus der Induktion nur sehr eingeschränkt zu. Wichtig erscheint vor allem, daß die zugesetzte Base in komplexerer Weise als nur durch Equilibrierung die Stereoselektivität beeinflußt, und daß eine verlangsamte Hydrierung die Induktion deutlich verringert.
Letzteres scheint darauf hinzuweisen, daß der Katalysator selbst das sterische Ergebnis dieser Umsetzung mitbeinflußt. Beobachtungen bei der Cyclisierung von **86** (vergl. III.5.3.) deuten ebenfalls darauf hin, daß die hier untersuchte unter hydrierenden Bedingungen stattfindende Acylierung von Aminkomponenten mit 5-Benzyloxyoxazolen zumindest teilweise an der Katalysatoroberfläche abläuft.

Anders als bei der von **Weygand** und **Steglich**[77,80] untersuchten Umsetzung isomerer Oxazolinone mit chiralen Aminosäureestern scheint bei der hier vorgestellten Reaktion die asymmetrische Induktion nicht allein durch die Lage des Diastereomeren-Gleichgewichtes bzw durch das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für die Ringöffnung der diastereomeren Oxazolinone bestimmt zu werden.

Die besten Ergebnisse wurden bei katalytischer Hydrierung der Oxazole in Essigester in Gegenwart von 20 Äquivalenten Hünig-Base und 1 Äquivalent Aminosäureester erzielt. Unter diesen Bedingungen wurde eine Reihe von Oxazolen mit einigen Aminosäureestern umgesetzt, um den Einfluß der Reste R^1, R^2 und R^3 zu untersuchen.

3.3.1.2. Die Abhängigkeit des Diastereomeren-Überschuß von der Substituentengröße

Wie Tabelle 6 zeigt lag der Hauptschwerpunkt der Untersuchungen auf der Variation des Substituenten R^1 am chiralen Zentrum des Oxazols. Die Veränderung des Diastereomeren-Überschusses verläuft in etwa parallel dem wachsenden sterischen Anspruch der Reste, wie er in den sterischen Substituentenkonstanten E_s nach Taft[84b] zum Ausdruck kommt. Als Einschränkung muß allerdings beachtet werden, daß die von Taft abgeleiteten Werte für Substituenten in α-Stellung zum Reaktionszentrum gelten[84], wohingegen in der vorliegenden Reaktion der Abstand von R^1 zu diesem beträchtlich ist, ein möglicher Grund für die relativ geringe Änderung der Induktion.

Eine Ausnahme mit dem geringsten Wert von 14% de stellt die Umsetzung des von Pht-L-Val-L-LeuOBz abgeleiteten Oxazols **67e** dar. Diese Reaktion benötigt für die vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials allerdings 20h. Nach 5h wurde das Edukt nahezu quantitativ isoliert. R^1 = Isopropyl bewirkt also vor allem eine deutliche Herabsetzung der Hydrierungsgeschwindigkeit, was möglicherweise für die verminderte Induktion verantwortlich ist.

Interessant ist auch das Ergebnis bei der Umsetzung des achiralen Oxazols **67g**. Die Ringöffnung des entstandenen racemischen Δ2-Oxazolin-5-ons zeigt eine verhältnismäßig geringe Induktion. Im Gegensatz zu den von **Steglich** und **Weygand**[79,80] beobachteten

Ergebnissen ist bei der hier untersuchten Reaktion die Induktion via diastereomere Δ2-Oxazolin-5-one höher als über Enantiomerengemische. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, daß die Stereochemie dieser Reaktion nicht allein durch den Ringöffnungsschritt bestimmt wird.

Tabelle 6: Umsetzung der 5-Benzyloxyoxazole **67** mit Aminosäureestern unter hydrierenden Bedingungen zu den Tripeptiden **70**: T = 20°C, t = 3-5h, LM = EE, 20 Äq. Hünig-Base

Nr.	R^1	E_s (R^1)	R^2	R^3	de(%)	A(%)
1	H	1.24	$CH_2CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	16	55
2	CH_3	0	$CH_2CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	34	60
3	$CH_2C_6H_5$	-0.38	$CH_2CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	21	55
4	$CH_2CH(CH_3)_2$	-0.93	$CH_2CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	37	45
5*	$CH(CH_3)_2$	-0.47	$CH_2CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	14	56
6	CH_3	0	$CH_2C_6H_5$	$CH(CH_3)_2$	43	70
7	CH_3	0	$CH_2CH(CH_3)_2$	$CH_2CH(CH_3)_2$	18	70

* Reaktionszeit: 20h

Die Veränderung des Substituenten R^2 am entstehenden Zentrum wirkt sich auf die Induktion ebenfalls leicht aus. Hier scheint der sterische Anspruch allerdings nicht allein entscheidend zu sein, da mit dem Benzylrest gegenüber dem Isobutylsubstituenten noch eine Steigerung des Diastereomeren-Überschusses möglich ist (siehe Reihe 2 und 5 in Tabelle 6).

Bei den angreifenden Aminosäureestern ist mit Valinmethylester die höchste Induktion zu erreichen. Mehr Information über den Einfluß von R^3 wurde aus der Umsetzung von **67a** mit verschiedenen primären Aminen erhalten.

3.3.2. Die Umsetzung mit primären Aminen

Tabelle 7 gibt die chemischen und sterischen Ausbeuten der Umsetzung des Oxazols **67a** mit einigen primären Aminen wieder.

Tabelle 7: Umsetzung von **67a** mit primären Aminen unter hydrierenden Bedingungen: T = 20°C, t = 3-5h, LM = Essigester

Nr.	Amin	E_s	pKa[aa]	de(%)	A(%)
1	t-Butyl-	-1.54	10.68	45	77
2	t-Butyl- (2Äq.)	-1.54	10.68	46	73
3	Benzyl-	-0.38	9.35	12	62
4	o-Toluyl-	-2.55[a]	4.60[a]	2	49
5	1-Adamantyl-	-	-	44	31
6[b]	t-Butyl-	-1.54	10.68	57	77

[a] die Werte gelten für Anilin.

[b] in Gegenwart von 20 Äquivalenten Hünig-Base

Deutlich zu erkennen ist die Zunahme der sterischen Ausbeute parallel zur wachsenden Größe von R^3. t-Butylamin zeigt zusammen mit dem sterisch etwa gleichwertigen 1-Adamantylamin den größten Diastereomeren-Überschuß, wohingegen das "schlanke" Benzylamin einen erheblich kleineren Wert erreicht. Erstaunlich ist die praktisch nicht vorhandene Induktion im Fall des o-Toluidins. Die geringe Basizität des aromatischen Amins mag hierbei eine Rolle spielen. Bei der Umsetzung mit dem recht basischen t-Butylamin (zum Vergleich: pK_a von TEA in Wasser = 10.75)[aa] kann durch Zusatz von 20 Äquivalenten Hünig-Base der Diastereomeren-Überschuß noch gesteigert werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die hydrogenolytische Erzeugung und gleichzeitige Umsetzung von Δ2-Oxazolin-5-onen mit Aminkomponenten stereochemisch keinen Vorteil gegenüber dem Einsatz unabhängig synthetisierter diastereomerer Oxazolinongemische bringt. Einzig die Reaktion mit sterisch anspruchsvollen primären Aminen ergibt präparativ brauchbare sterische Ausbeuten. Die Induktion bei der Umsetzung mit Aminosäureestern ist für Peptidsynthesen zu gering.

Das stereochemische Ergebnis dieser Reaktionsfolge ist in komplexer Weise von Lösungsmittel, zugesetzter Hilfsbase und Hydrierungsgeschwindigkeit abhängig. Für Aussagen über den Mechanismus der Induktion sind weitere Versuchsreihen notwendig.

Zu untersuchen bleibt, ob ein intramolekularer Angriff stereochemisch einheitlicher verläuft und auf diesem Weg cyclische Peptide zugänglich sind.

4. Anwendung auf die Synthese von Cyclopeptiden - intramolekulare Kopplung

4.1. Einleitung

Cyclopeptide haben in den letzten zwanzig Jahren ein erhebliches Interesse gefunden. Eine der wichtigsten Gründe hierfür ist ihre biologische Aktivität. Die meisten der antibiotisch wirksamen Oligopeptide sind cyclischer Natur. Dazu kommt ihre Wirksamkeit als Ionen-Transport-Regulatoren und Hormone.

Ein anderer interessanter Aspekt der Cyclopeptide ist ihre verhältnismäßig restriktive Konformation. Untersuchungen über die Geometrie der Peptidbindung, intramolekulare H-Brücken-Bindung sowie den Einfluß der verschiedenen Aminosäureseitenketten auf die räumliche Anordnung des Peptidrückgrates werden dadurch wesentlich erleichtert. Aus diesen Erkenntnissen können Informationen über Art und Ort der Wechselwirkung mit anderen biochemischen Systemen gewonnen werden.

Die Entwicklung möglichst weit anwendbarer Synthesemethoden für Cyclopeptide verschiedenster Größe und Sequenz ist daher in jüngster Zeit Gegenstand vieler Arbeiten gewesen.

4.2. Synthesen von Cyclopentapeptiden

Eine Reihe verschiedenster Cyclopeptide sind in den letzten Jahren synthetisiert worden, im allgemeinen mit den auch bei linearer Peptidverknüpfung üblichen Verfahren[67] (Azidmethode[68], bzw über Aktivester[67] oder unsymmetrische Anhydride[70]). Der Cyclisierungsschritt verläuft allerdings oft nur mit geringer Ausbeute.

Insbesondere die Synthese von Cyclopentapeptiden hat sich als Herausforderung für die präparative Chemie erwiesen. Die begünstigte Zusammenlagerung zweier Moleküle in der sogenannten

"antiparallel pleated sheet structure" führt in diesen Fällen zu Cyclodimerisierung in nicht unerheblichem Ausmaß. Dieser "Verdoppelungseffekt", der auch bei der Cyclisierung von Tripeptiden beobachtet wurde[71], konnte zur Herstellung des Dekapeptides Gramicidin S ausgenutzt werden[72].

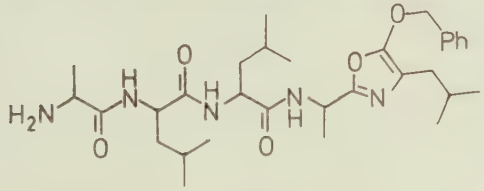
Als günstig für die Synthese der 15gliedrigen Cyclopentapeptide hat sich eine alternierende Anordnung von D- und L-Aminosäuren im linearen Vorläufer erwiesen[69]. Derartige Sequenzen scheinen eine "quasicyclische" Konformation des Pentapeptides durch intramolekulare H-Brücken zu begünstigen und so die monomere Cyclisierung zu erleichtern[73].
Auch der Einbau von Prolin oder Glycin[74] im linearen Peptid ermöglicht eine cyclische Konformation und bewirkt eine erhöhte Cyclisierungsausbeute.

Die Mehrzahl der zur Untersuchung von Konformation und Ionenkomplexierungsfähigkeit hergestellten Cyclopentapeptide wurde daher entsprechend diesen Erfahrungen aus Glycin, Prolin oder D-Aminosäuren enthaltenden Vorläufern synthetisiert[75-78].

4.3. Herstellung von cyclo (L-Ala-L-Leu-L-Leu-L-Ala-D,L-Leu)

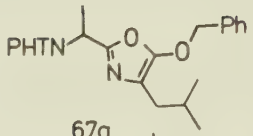
4.3.1. Aufbau des linearen Vorläufers

Um die Leistungsfähigkeit der in dieser Arbeit entwickelten Kopplungsmethode von primären Aminen mit 5-Benzyloxyoxazolen für die Synthese von Cyclopeptiden zu überprüfen, wurde versucht, den aus vier acyclischen, aliphatischen L-Aminosäuren bestehenden linearen Vorläufer **72** zum Cyclopentapeptid zu schließen.



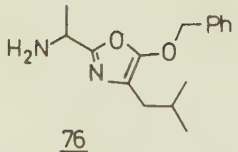
72

Schema 7:



67a

aq. N_2H_4
MeOH
96%



76

BOC-L-Ala-L-LeuOH

73

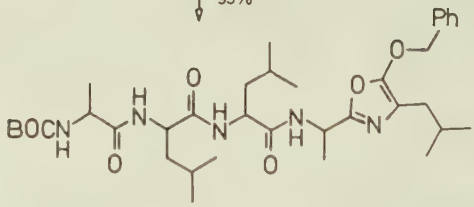
1) L-LeuOBz x HOTs / TEA / DCC / HOBT / $CHCl_3$ 58%
2) H_2 / PdC / MeOH 79%

BOC-L-Ala-L-Leu-L-LeuOH

75

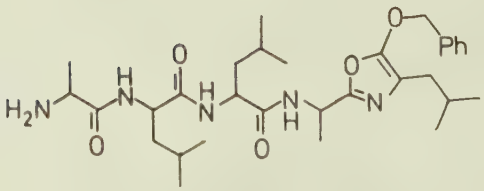
+

DCC
HOBT
$CHCl_3$
95%



77

1) TFA
2) TEA/EE
74%



72

Zur Synthese des Vorläufers wurde durch Umsetzung des Dipeptides BOC-L-Ala-L-LeuOH **73** mit L-Leucinbenzylester (DCC/HOBT) und anschließender katalytischer Hydrierung das Tripeptid BOC-L-Ala-L-Leu-L-LeuOH **75** hergestellt.

Die Phthaloylschutzgruppe in **67a** konnte unter Standardbedingungen (aq. N_2H_4, MeOH)[99] abgespalten werden. Das entstandene Amin **76** wurde ohne weitere Säuberung mit dem Tripeptid **75** in guter Ausbeute zu **77** gekoppelt. Die Abspaltung der BOC-Schutzgruppe erfolgte unter den üblichen Bedingungen (Trifluoressigsäure)[100]. Das mit Triethylamin freigesetzte Pentapeptidderivat **72** konnte ebenso wie **77** aus Petrolether 60-90/Essigester umkristallisiert werden.
Schema 7 gibt eine Übersicht über die Reaktionsfolge.

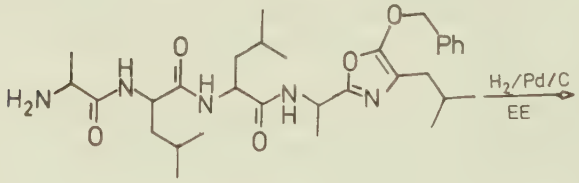
Die 5-Benzyloxy-2-(1'-phthaloylaminoalkyl)oxazole erweisen sich damit als gut handhabbare Synthesebausteine in der Peptidchemie. Nach Abspaltung der Phthaloylschutzgruppe können sie problemlos als Aminkomponente eingesetzt und in hohen Ausbeuten mit N-geschützten Peptiden gekoppelt werden.
Zusätzlich zu ihrer Funktion als Schutzgruppe für die endständige Carboxylfunktion haben sie den Vorteil, die Löslichkeit der schwereren Peptide deutlich zu erhöhen: **72** ist ebenso wie **77** ohne weiteres in Chloroform löslich. Darüberhinaus stellen sie für Peptide mit ausschließlich aliphatischen Seitenketten durch das 5-Benzyloxyoxazol-Chromophor nützliche UV-Indikatoren zur Verfügung.

4.3.2. Ringschluß zum Cyclopentapeptid

Zur Begünstigung der intramolekularen Reaktion gegenüber einer intermolekularen Umsetzung wurde die Reaktionslösung auf 10^{-3} Mol/l verdünnt. Um eine möglichst schnelle und quantitative Hydrierung auch bei dieser Verdünnung zu gewährleisten, wurde ein halbes Grammäquivalent Katalysator zugesetzt und unter erhöhtem Wasserstoffdruck gearbeitet.

Wegen der erwarteten geringen Löslichkeit des Produktes in Essigester, empfahl es sich zunächst, die Reaktion in DMF durchzuführen. Unbefriedigende Ausbeuten und Probleme bei der Abtrennung des Katalysators ließen die Verwendung von Essigester dann jedoch geeigneter erscheinen, zumal sich der offenkettige Vorläufer problemlos darin löst, und sich dieses Lösungsmittel bei den bereits durchgeführten intermolekularen Kopplungen (siehe III.3.) überlegen gezeigt hatte. Das zum Teil ausfallende Produktgemisch wurde zur Aufarbeitung in Methanol gelöst.

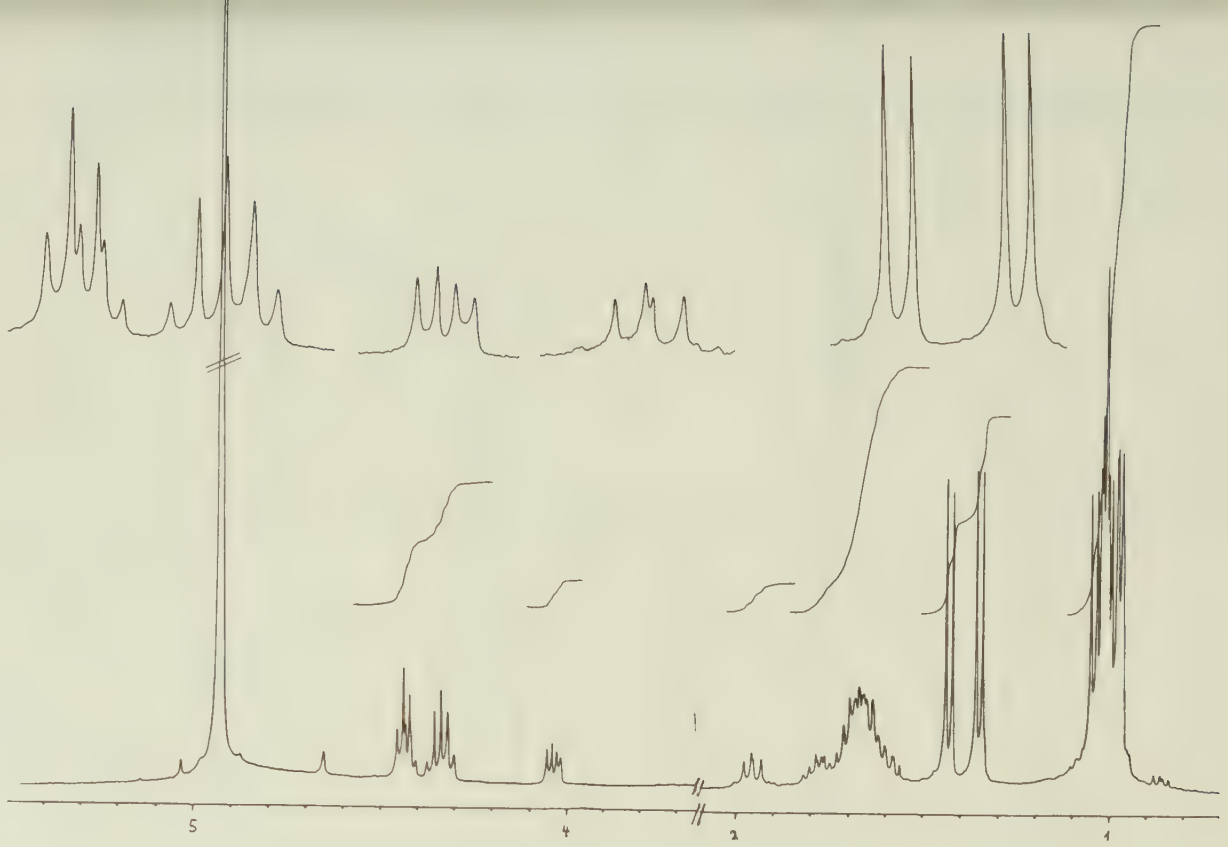
3-4-tägiges Schütteln im Parr-Hydrierer bei 2-3.5 bar Wasserstoffdruck ergab ein weißes festes Rohprodukt, in dem neben höhermolekularen Beiprodukten monomeres und dimeres Cyclopeptid vorlagen (massenspektrometrische DCI-Bestimmungen). Durch Flash-Chromatographie an Kieselgel und Reinigung an Sephadex LH 20 ließ sich das Cyclopentapeptid in 16% Ausbeute isolieren.



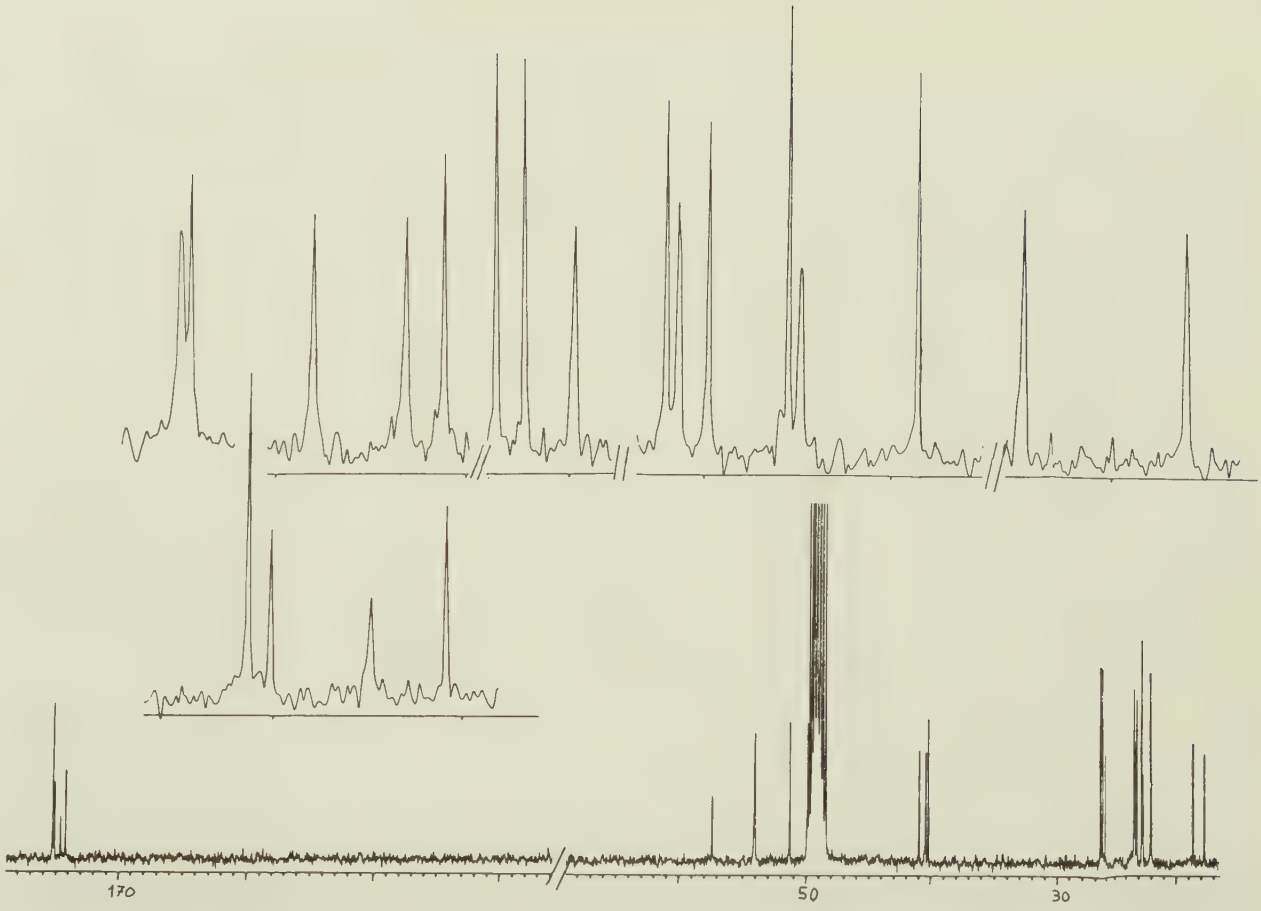
72

cyclo [L-Ala-L-Leu-L-Leu-L-Ala-D,L-Leu] 78

Das Fehlen jeglicher Signalverdoppelung in den NMR-Spektren weist ebenso wie HPLC-Untersuchungen des Diastereomeren-Gemisches (vergl. IV) auf eine hohe asymmetrische Induktion hin. Um quantitative Aussagen darüber machen zu können und Information über die absolute Konfiguration am erzeugten Chiralitätszentrum zu erlangen, wurde das Cyclopentapeptid einer Totalhydrolyse unterworfen und die einzelnen Aminosäuren zu den entsprechenden N-trifluoracetylierten Aminosäuremethylestern derivatisiert[101].



Schema 8: ^{1}H-NMR-Spektrum von **78** (CD_3OD, 400 MHz)



Schema 9: ^{13}C-NMR-Spektrum von **78** (CD_3OD, 400 MHz)

Die gaschromatographische Untersuchung dieses Aminosäuregemisches an Chirasil-Val ergab einen Prozentsatz von 31.3% D-Leucin. Dies entspricht einem Anteil von 94% des Diastereomeren cyclo(L-Ala-L-Leu-L-Leu-L-Ala-D-Leu) gegenüber 6% cyclo(L-Ala-L-Leu-L-Leu-L-Ala-L-Leu).

Die negative Induktion durch den Angriff der L-Alaninaminogruppe bewirkt zusammen mit der bevorzugten Bildung eines Cyclopentapeptides mit D-Konfiguration an einem Asymmetriezentrum die hohe Stereoselektivität dieses Ringschlusses.

Die hydrogenolytische Kopplung von 5-Benzyloxyoxazolen mit Aminkomponenten kann, wie dieses Beispiel zeigt, intramolekular durchgeführt werden und dabei zu beachtlichem Diastereomeren-Überschuß führen.

Die für die Cyclisierung eines ausschließlich aus L-Alanin und L-Leucin bestehenden linearen Vorläufers zufriedenstellende chemische Ausbeute, die hohe sterische Reinheit des anfallenden Cyclopeptids, die weite Anwendbarkeit dieser Methode durch Verwendung verschiedenster Peptide und 5-Benzyloxyoxazole sowie der geringe präparative Aufwand des Cyclisierungsschrittes machen den hier vorgestellten Weg zu einer interessanten Alternative für die Synthese von Cyclopeptiden.

5. Anwendung auf die Synthese eines Cyclopeptid-Alkaloidmodells

5.1. Probleme und Erfolge bei der Synthese von Cyclopeptid-Alkaloiden

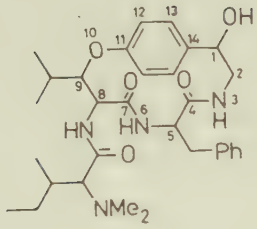
1966 wurde mit Pandamin das erste Cyclopeptid-Alkaloid strukturell aufgekärt[102]. Seitdem sind an die hundert verschiedene Verbindungen dieser Ansapeptide isoliert und beschrieben worden. Ihr 13-, 14- oder 15-gliedriger Ring setzt sich zusammen aus einem para- oder meta-substituierten Benzolkern und einem eine Dipeptideinheit enthaltenden Henkel aus 10 oder 12 Gliedern. Die meisten dieser cyclischen Peptidalkaloide sind aus den Pflanzen der Familie der Rhamnaceen sowie der Sterculiaceen isoliert worden und zeigen sich gegen niedere Pilze und grampositive Bakterien antibiotisch aktiv[103]. Darüberhinaus zeigen insbesondere die 14gliedrigen Cyclopeptid-Alkaloide eine spezifische Ionenaffinität[104,105], die das Interesse an der Synthese solcher Ringe weiter gesteigert hat.

Schema 10 gibt jeweils ein Beispiel der drei wichtigsten Typen dieser Alkaloide wieder.

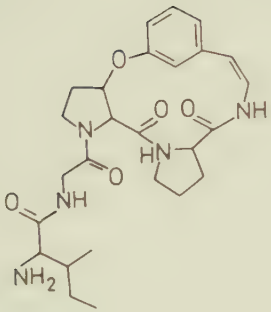
Verbindungen des 13- und 15-gliedrigen Ringtyps sind in zum Teil sehr guten Ausbeuten bereits synthetisiert worden[104,107]. Die Synthese des 14-gliedrigen Ringsystems bereitet dagegen grössere Schwierigkeiten, die vor allem in der für den Ring geforderten s-trans Konformation der beiden benachbarten Amidgruppen begründet ist.

Die Versuche, diesen Ring durch Bildung der Amidbindung (entweder in Position 3/4 oder in Position 6/7) über aktivierte Ester zu schliessen, waren nur begrenzt erfolgreich (0-13% Ausbeute)[104,108]. Durch den Einbau von ein beziehungsweise zwei Prolineinheiten (verbindend die Positionen 5/6 und/oder 8/9) konnte die Ausbeute auf über 60% gesteigert werden[109-111]. Da die Mehrzahl der biologisch aktiven Cyclopeptid-Alkaloide jedoch zu den 14-gliedrigen, kein Prolin enthaltenden Ringen gehört, wird an effektiveren Wegen zu diesen Verbindungen gearbeitet.

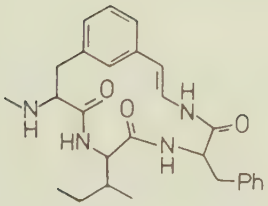
Schema 10:



Pandamin
14 gliedriger Ring
10 gliedriger p-Henkel



Zizyphin-A
13 gliedriger Ring
10 gliedriger m-Henkel



Mucronin B
15 gliedriger Ring
12 gliedriger m-Henkel

Lipshutz und Mitarbeiter schlagen vor, die problematische Diamideinheit als Heterocyclus zu maskieren und damit zunächst ein den Heterocyclus und die parasubstituierte Phenoleinheit beinhaltendes Cyclophan aufzubauen, aus welchem durch Demaskierung des Heterocyclus das Cyclopeptid-Alkaloid entsteht. Entsprechende heterocyclische Vorläufer aus der Oxazol-[13] sowie der Imidazolreihe[19,20] sind in seiner Arbeitsgruppe bereits synthetisiert und in die entsprechenden Diamide umgewandelt worden (siehe II.1 und II.2.).

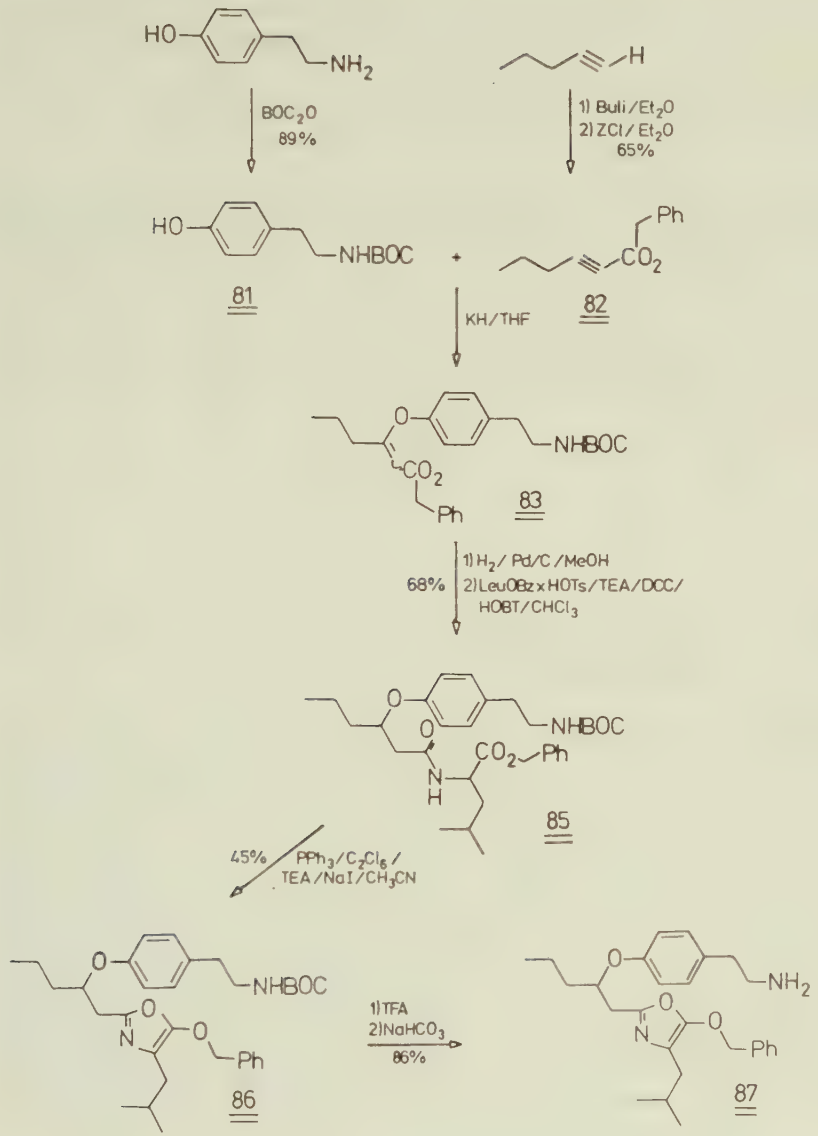
Mit der Verwendung des Δ 2-Oxazolin-5-ons als Syntheseäquivalent für die aktivierte α-Acylaminocarbonsäure gibt es einen weiteren Heterocyclus, der die sterischen Probleme der Lactamisierung eventuell umgehen kann. Betrachtungen am Molekülmodell lassen einen intramolekularen Angriff der primären Aminogruppe am Δ2-Oxazolin-5-on günstig erscheinen.

Versuche, das Δ2-Oxazolin-5-on in Gegenwart des freien Amins aus der α-Acylaminosäure zu synthetisieren, scheiterten allerdings ebenso wie die Abspaltung der Schutzgruppe an dieser Funktion in Gegenwart des Oxazolinons[112]. Die in dieser Arbeit vorgestellte in situ - Erzeugung der Oxazolinone durch Hydrogenolyse der 5-Benzyloxyoxazole bietet einen Ausweg aus diesen Schwierigkeiten und eröffnet möglicherweise einen neuen Weg zu diesen interessanten Ringsystemen.

5.2. Herstellung des linearen Vorläufers

In Anlehnung an den von Rapoport und Mitarbeitern[104,111] vorgeschlagenen Weg wurde die Phenolethereinheit durch Michael-Addition des N-geschützten Tyramins **81** an die Dreifachbindung des Hex-2-insäurebenzylesters **82** mit anschließender katalytischer Hydrierung aufgebaut. Kopplung der entstandenen ß-Phenoxycarbon-

Schema 11:


HO
NH2
BOC2O
89%
1) BuLi / Et2O
2) ZCl / Et2O
65%
H
Ph
CO2
NHBOC
81
82
KH/THF
83
68%
1) H2 / Pd/C / MeOH
2) LeuOBzx HOTs/TEA/DCC/
HOBT/CHCl3
85
45%
PPh3/C2Cl6 /
TEA/NaI/CH3CN
86
1) TFA
2) NaHCO3
86%
87

säure mit Leucinbenzylester und Cyclodehydratisierung mit PPh_3/C_2Cl_6/TEA/NaI ergab das N-geschützte Oxazolderivat **86** welches mit Trifluoressigsäure zu **87** umgesetzt wurde.

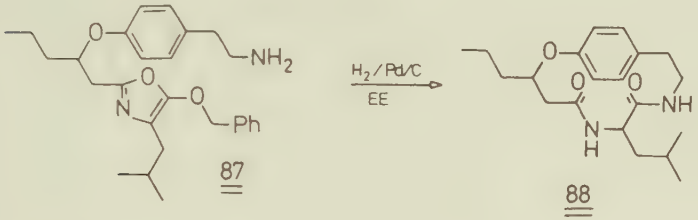
Schema 11 zeigt die Syntheseschritte auf einen Blick.

Die einzelnen Schritte ergeben gute bis sehr gute Ausbeuten. Auch die zunächst problematisch erscheinende Cyclodehydratisierung zum 2-alkylsubstituierten 5-Benzyloxyoxazol verläuft zufriedenstellend. Ausgehend von einem Dipeptid mit einer ß-Phenoxy-α-aminosäure als N-terminaler Aminosäure, wie es den Naturstoffen eigentlich entspricht, können nach den gemachten Erfahrungen sogar höhere Ausbeuten erwartet werden.

5.3. Cyclisierungsversuche zum Cyclopeptid-Alkaloidmoldell

Analog zur Synthese des Cyclopentapeptides wurde die Cyclisierung von **87** in 10^{-3} molarer Essigester bei erhöhtem Wasserstoffdruck durchgeführt.
Ein erster Versuch mit 0.5 Grammäquivalent 10% Pd/C als Katalysator ergab keinerlei Produkt. DC-Untersuchungen des Rohproduktes zeigten auch bei Einsatz stark polarer Eluens-Systeme (10% Methanol in Chloroform) nahezu quantitatives Verbleiben des Rohproduktgemisches an der Auftragstelle, möglicherweise ein Hinweis darauf, daß vor allem hochmolekulare Verbindungen entstanden sind. Erst die Erhöhung der Katalysatormenge auf 7 Grammäquivalent führte zum gewünschten monomeren Cyclisierungsprodukt in ca 11%iger Ausbeute.

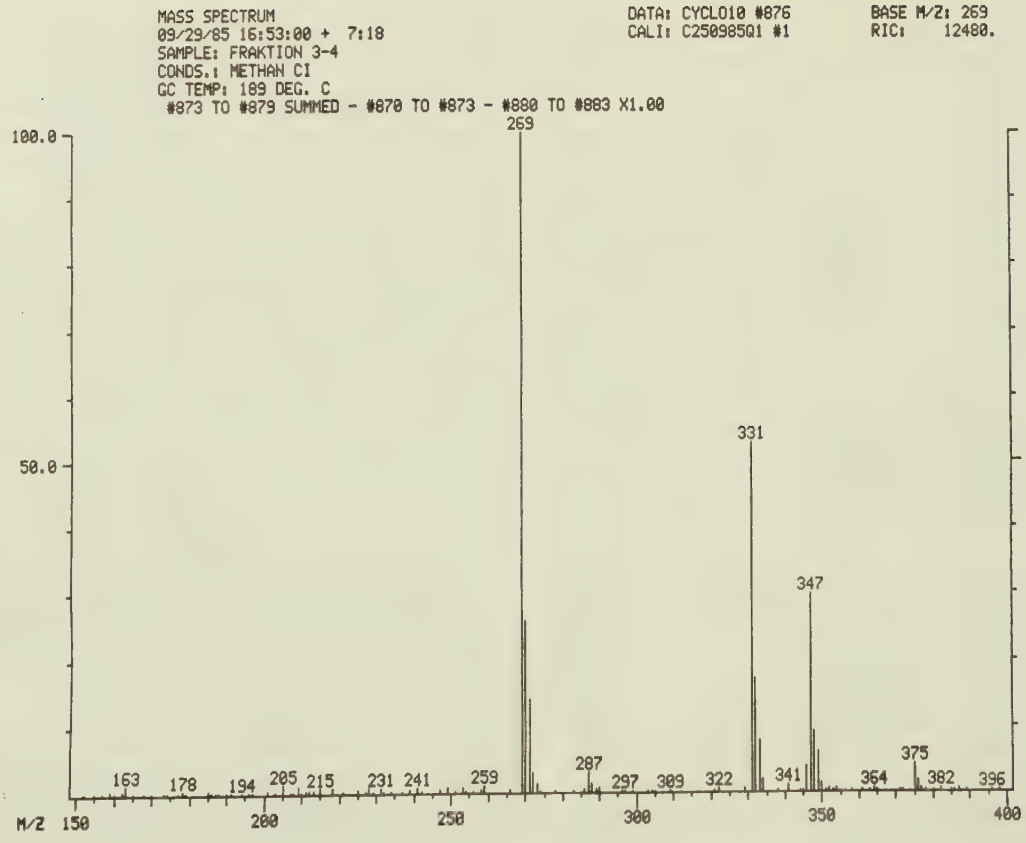
Diese Abhängigkeit der monomeren Cyclisierungsausbeute von der Katalysatormenge weist deutlich auf eine Oberflächenreaktion hin. Findet die Reaktion zwischen der Aminogruppe und dem 4,2-Oxazolin-5-on an der Katalysatoroberfläche statt, so entspricht die Erhöhung der Katalysatormenge einer Verdünnung des Reaktionsmediums und hat damit eine Begünstigung der intramolekularen Reaktion zur Folge. Ähnliche Effekte sind auch bei anderen Cyclisierungen unter Hydrogenolyse-Bedingungen beobachtet worden[109].



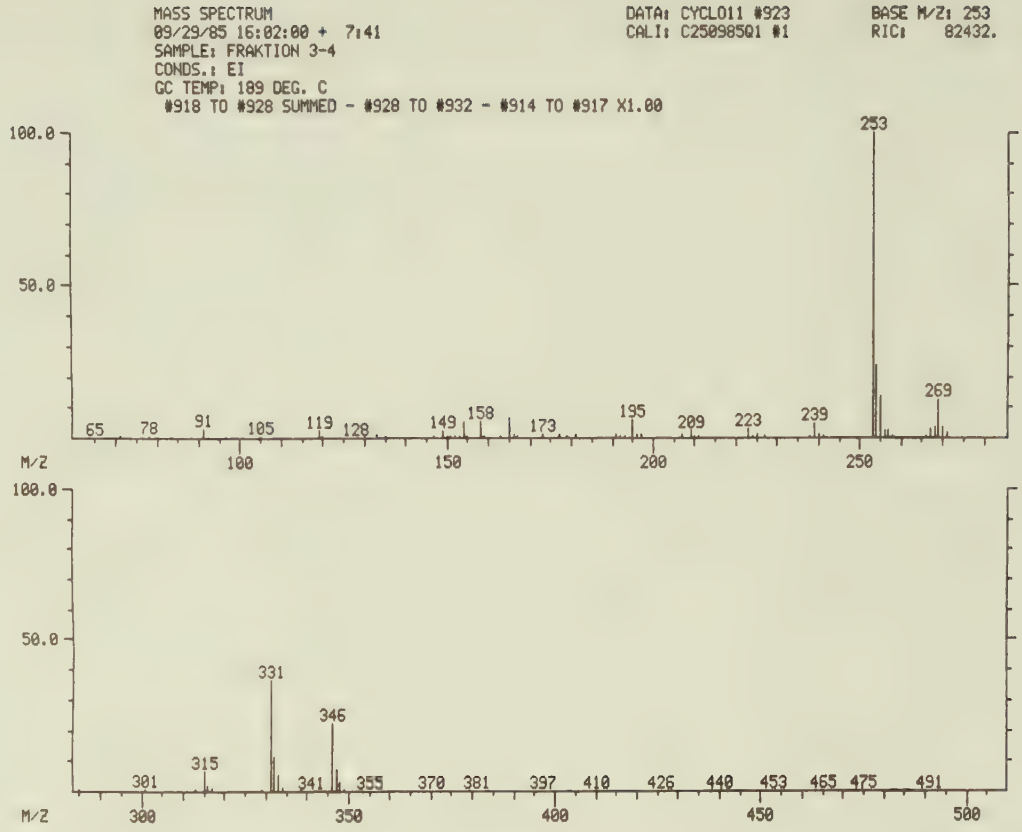
87 88

Der Nachweis von **88** erfolgte massenspektrometrisch.
Die Massenspektren von **88** sind in Schema 12 und 13 wiedergegeben.

Im Chromatogramm der GC-MS-Untersuchungen waren Verunreinigungen der Probe zu erkennen, die allerdings säulen- und dünnschichtchromatographisch nicht zu entfernen waren. Das ^{1}H-NMR-Spektrum wurde aus diesem Grund zur Charakterisierung der Verbindung nicht herangezogen. Zu erkennen ist darin jedoch neben den erwarteten Signalen für die Methylengruppen zwischen 2 ppm und 3.4 ppm sowie den Signalen für den para-substituierten Aromaten das Multiplett für das Methin-Proton an C-5, dem während der Reaktion neu entstehenden Chiralitätszentrum. Die geringe Auflösung des Spektrums läßt eine Aussage über das Vorliegen von Diastereomeren nicht zu. Da die Cyclisierungsausbeute der Diastereomeren bei vorgegebener Konfiguration an C-5 und C-9 als sehr unterschiedlich beschrieben worden ist[110,111], könnte bei festgelegter Stereochemie an C-9 die Induktion an C-5 bei dieser Reaktion ähnlich wie bei der Cyclisierung des Pentapeptidderivates recht hoch sein.



Schema 13: Massenspektrum von **88** (CI, Methan, 0.6 Torr)



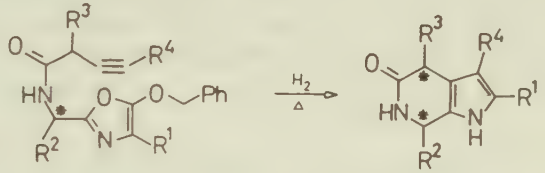
Schema 12: Massenspektrum von **88** (EI, 70 eV, DE 120°C)

Die bereits bei der Synthese eines Cyclopentapeptides angewandte intramolekulare Kopplung eines 2-(ω-aminoalkyl)-5-benzyloxy-oxazols unter hydrierenden Bedingungen läßt sich also, wie diese Modell-Untersuchung zeigt, auch auf die Synthese von 14gliedrigen, prolin-freien Cyclopeptid-Alkaloiden anwenden. Die Ausbeute ist vergleichbar mit der von **Rapoport** und Mitarbeitern erzielten[104], die als einzige bisher einen solchen, allerdings in 9-Position unsubstituierten Ring darstellten. Zu untersuchen bleibt, ob der Einbau eines N-Acylamino-Substituenten am C-8, entsprechend den Naturstoffen, und die konfigurative Festlegung an den chiralen Zentren C-8 und C-9 neben einer erleichterten Cyclodehydratisierung auch eine erhöhte Cyclisierungsausbeute bewirken kann.

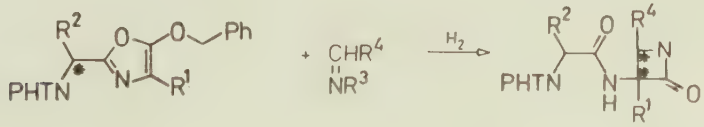
6. Ausblick

Die in dieser Arbeit vorgestellte Maskierung aktivierter α-Acylaminosäuren als 5-Benzyloxyoxazole beziehungsweise die hydrogenolytische Erzeugung von Δ2-Oxazolin-5-onen aus diesen Verbindungen bietet außer der hier untersuchten inter- und intramolekularen Kopplung mit Aminen noch weitere präparative Möglichkeiten.

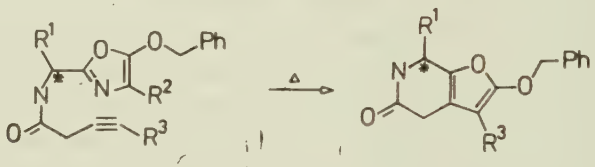
Δ 2-Oxazolin-5-one könen nach Huisgen[113-115] als mesoionische Oxazolone mit Dipolarophilen Cycloadditionen eingehen. Dabei entstehen mit Alkinen Pyrrolderivate, mit Nitrilen Imidazolringe und mit Diazoverbindungen Triazole. Angewendet auf die vorliegenden Verbindungen könnten auf diese Weise Peptide mit verschiedenen endständigen Heterocyclen entstehen. Bei intramolekularer Reaktion wäre die Synthese interessanter Mehrringsysteme wie **89** möglich.



Sandhu und Mitarbeiter[116-118] berichten über die Reaktion von Δ 2-Oxazolin-5-onen mit konjugierten sowie gesättigten Iminen, die durch Cycloaddition an das Keten-Isomer des Oxazolinons zu γ-Pyridonen bzw ß-Lactamen führt. Gelingt diese Umsetzung mit den hier vorgestellten hydrogenolytisch erzeugten Δ 2-Oxazolin-5-onen, können stereochemisch einheitlich Peptidderivate mit ß-Lactam- bzw γ-Pyridongruppen entstehen.



Oxazole können als Azadiene mit Alkinen bzw Olefinen zu Furanen bzw Pyridoxinen reagieren. Diese von **Jacobi**[119,120] und **Weinreb**[121] auch intramolekular durchgeführte Cycloaddition sollte auf die 2-(1'-Acylaminoalkyl)-5-benzyloxyoxazole ebenfalls anwendbar sein und bei intramolekularer Reaktion zu weiteren interessanten polycyclischen Verbindungen führen.



Die Reaktivität von Δ 2-Oxazolin-5-onen gegenüber hydrolytischen Enzymen wie α-Chymotrypsin, Trypsin oder Papain ist seit längerem bekannt[122,123]. Interessant wäre es daher zu untersuchen, ob eine hydrogenolytische Erzeugung der Oxazolinone aus den 5-Benzyloxyoxazolen auch unter physiologischen Bedingungen möglich ist, und ob eventuell selektive Acylierungsreaktionen mit Enzymen darauf folgen.

Die hier vorgestellten 2-(1'-Acylaminoalkyl)-5-benzyloxyoxazole eröffnen eine Anzahl interessanter Anwendungsmöglichkeiten.
Nach Abspalten der Schutzgruppe können sie zum einem als Aminkomponente eingesetzt werden, z. B. bei der Kopplung mit Aminosäuren oder Peptiden. Diese Reaktion sowie die Synthese dieser Oxazolderivate aus Dipeptidbenzylestern ermöglicht den problemlosen Einbau mehrerer Chiralitätszentren.
Zum anderen kann der endständige Oxazolring neben der hier untersuchten hydrogenolytischen Umwandlung in ein Acylierungsreagenz auch durch Cycloadditionsreaktionen sowohl als Oxazol als auch nach erfolgter Hydrierung als Oxazolinon in eine Reihe verschiedener Heterocyclen überführt werden. Der Aufbau von Peptiden mit verschiedenen Heterocyclen am Carboxylende erscheint so ebenso möglich wie die Synthese von interessanten stereochemisch einheitlichen Mehrringsystemen.
Die 2-(1'-Acylaminoalkyl)-5-benzyloxyxyazole können sich so als vielseitige Synthesebausteine für die präparative Chemie erweisen.

IV Experimenteller Teil

Die ^{1}H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten EM-390 (90 MHz) der Fa. Varian Associates, Palo Alto, USA, WH 90 (90 MHz), AC 200 (200 MHz) und WM 400 (400 MHz) der Fa. Bruker Physik AG, Karlsruhe gemessen. Die Signale sind in der δ-Skala angegeben und auf TMS (δ = 0 ppm) als internen Standard bezogen. Multiplizitäten: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett, dd = Doppelduplett, m = Multiplett.

Die ^{13}C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten WH 90 (90 MHz) und AC 200 (200 MHz) der Fa. Bruker Physik AG, Karlsruhe gemessen. Die aus den breitbandentkoppelten Spektren ermittelten chemischen Verschiebungen beziehen sich auf TMS als internen Standard und sind in ppm angegeben.

Für die Aufnahme der IR-Spektren stand das Unicam SP 1100 Infrared-Spectrometer der Fa. Pye Unicam Ltd., Camebridge, England zur Verfügung. Angegeben sind die Wellenzahlen in cm^{-1}. Bandenintensitäten: ss = sehr stark, s = stark, m = mittel.

Die Massenspektren wurden an den Geräten MS-30 und MS-50 der Fa. A.E.I., Manchester, England aufgenommen. Es handelt sich um 70 eV-Spektren mit der Probenaufgabe über Direkteinlaß. Die Ionenquellentemperaturen sowie die relativen Peakintensitäten werden jeweils angegeben. Ein Teil der massenspektrometrischen Untersuchungen im Rahmen der Cyclopentapeptidsynthese wurde an dem Gerät 4500 der Fa. Finnigan MAT, Bremen, durchgeführt. Die Proben wurden über eine DCI-Schubstange eingelassen und mit direkter chemischer Ionisation nachgewiesen.

Die Drehwerte wurden mit dem Polarimeter P 241 der Fa. Perkin-Elmer bestimmt. Konzentration, Temperatur und Wellenlänge werden jeweils mit angegeben.

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Heiztischmikroskop der Fa. Reichert, Wien, Österreich, gemessen. Sie sind nicht korrigiert.

Die Elementaranalysen mit C,H,N-Bestimmung wurden vom mikroanalytischen Labor des Institutes für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn durchgeführt.

Für die HPLC-Untersuchungen standen von der Fa. Millipore zur Verfügung: Pumpen M6000A, M410; Detektor M490; Steuer- und Auswerteeinheit M721, M730 und das Injektionssystem M 710B.
Als Säulen wurden verwendet: Vertex-Trennsäule (25 x 0.4 cm) der Fa. Knauer, gefüllt mit Lichrosorb RP18, 7 µm der Fa. Merck, geschützt durch eine Vertex-Vorsäule (3 x 0.4 cm), gefüllt mit Lichrosorb RP18, 10 µm der Fa. Merck und Guardpak C18 der Fa. Millipore. Als Lösungsmittel wurden verwendet: Wasser, Acetonitril HPLC-grade der Fa. Baker und 0.01% Phosphorsäure p.a. der Fa. Riedel de Haen.

Die gaschromatographischen Untersuchungen der Aminosäurenenantiomere an Chirasil-Val wurden von Dr. Armin Kerr im Arbeitskreis von Prof. Dr. Jung am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen durchgeführt.

Chromatographiematerialien für analytische und präparative Trennungen:
- DC Alufolien Kieselgel 60 F_{254} (Merck 5554)
- Flash[124]-Kieselgel Silica-Woelm, 02824 (Korngröße 32-63 µm)
- Kieselgel Silica-Woelm TSC, 04530 (Korngröße 63-200 µm)
- Sephadex LH20 Pharmacia.

Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. THF und Ether wurden über Natrium mit Benzophenon als Indikator getrocknet. Acetonitril, Essigester und Methylenchlorid wurden über P_2O_5 getrocknet. Diisopropylamin und Triethylamin wurden über KOH destilliert. DCC wurde vor Gebrauch im Kugelrohr destilliert.

Liste der verwendeten Abkürzungen

A	Ausbeute
abs.	absolut
Ac-	Acetyl-
Ac_2O	Acetanhydrid
Ala	Alanin
Ar-	Aryl-
BOC-	t-Butoxycarbonyl-
BOC_2O	Di-t-butylcarbonat
Bu-	Butyl-
Bz-	Benzyl-
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	N,N'-Dicyclhexylcarbodiimid
DCI	direkte chemische Ionisation
de	diastereomerer Überschuß
DE	Direkteinlaß
DET	Weinsäurediethylester
DMF	N,N-Dimethylformamid
EE	Essigester
eq	Moläquivalent
Et-	Ethyl-
Et_2O	Diethylether
Fp	Schmelzpunkt
Gly	Glycin
h	Stunde(n)
HB	Hünig-Base, Di-isopropylethylamin
HOBT	N-Hydroxybenzotriazol
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Leu	Leucin
LM	Lösungsmittel
Me-	Methyl-
min	Minuten

MS	Massenspektrum
PE	Petrolether
Ph-	Phenyl-
Pht-	Phthaloyl-
iPr-	isopropyl-
py	Pyridin
RT	Raumtemperatur
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
Ts	p-Toluolsulfonyl-
Val	Valin
Z	Benzyloxycarbonyl-

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung der N-Phthaloyldipeptidbenzylester **63a-g**

10 mmol N-Phthaloylaminosäure, 20 mmol Aminosäurebenzylester als Hydrotosylat, 20 mmol Triethylamin und 10 mmol N-Hydroxybenzotriazol werden in 50 ml Chloroform gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von 10 mmol N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid wird 24 Stunden im sich langsam erwärmenden Eisbad gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung gekühlt und filtriert. Das Filtrat wird mit 1N HCl, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand umkristallisiert.

Tabelle 8 listet die physikalischen Daten der synthetisierten N-Phthaloyldipeptidbenzylester **63a-g** auf.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 4-Alkyl-5-benzyloxy-2-(1'-N-phthaloylaminoalkyl)oxazole **67a-g**

1 mmol N-Phthaloyldipeptidbenzylester, 3 mmol Triphenylphosphan, 2 mmol Natriumiodid und 6 mmol Triethylamin werden in 2 ml Acetonitril unter Argon gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von 3 mmol Hexachlorethan wird 30 Minuten im Eisbad sowie 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 4 Stunden im 50°-60°C warmen Wasserbad erwärmt. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand in Essigester aufgenommen und filtriert.
Das Rohprodukt wird durch flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether 60-90/Essigester (3/1) als Eluens gereinigt. Die kristallinen Oxazole werden aus Petrolether 60-90 umkristallisiert.

Für eine vollständige Umsetzung von **63a** und **63g** wurde vor dem Erwärmen im Wasserbad nochmals 2 mmol Natriumiodid und 6 mmol Triethylamin zugegeben.
Tabelle 9 zeigt die noch ausstehenden physikalischen Daten der hergestellten Oxazolderivate.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die hydrogenolytische Kopplung der 4-Alkyl-5-benzyloxy-2-(1'-N-phthaloylaminoalkyl)oxazole **67a-g** mit primären Aminen bzw Aminosäureestern

1 mmol **67** wird in 4 ml Essigester gelöst. 20 mmol Diisopropylamin, 1 mmol Aminkomponente sowie 0.3 Grammäquivalent 10% Pd/C werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird mit Wasserstoff gespült und unter einem Wasserstoffballon 3-5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Filtrat mit 1N HCl, $NaHCO_3$-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation (Petrolether 60-90/Essigester) oder durch flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether 60-90/Essigester (3/2) als Eluens und anschließende Umkristallisation gereinigt.

Tabelle 10 listet die physikalischen Daten der durch Umsetzung von **67a-g** mit Aminosäureestern entstandenen N-Phthaloyltripeptidmethylester **70a-h** auf.

Tabelle 11 gibt die physikalischen Daten der durch Umsetzung von **67a-g** mit primären Aminen unter hydrierenden Bedingungen entstandenen N-Phthaloyldipeptidamide **71a-d** wieder.

Tabelle 8: Physikalische Daten der synthetisierten N-Phthaloyldipeptidbenzylester

Nr.	Name	Fp (°C)	IR (KBr)
63a	N-Phthaloyl-L-alanyl-L-leucinbenzylester	125-126	3390 (ss), 2980 (s), 2930 (s), 1785 (s), 1730 (ss), 1670 (ss), 1530 (ss), 1470 (s), 1385 (ss), 730 (ss)
63b	N-Phthaloyl-L-alanyl-L-phenylalaninbenzylester	127-128	3350 (ss), 2950 (m), 2870 (m), 1790 (s), 1730 (ss), 1660 (ss), 1540 (s), 1350 (s), 1215 (s), 730 (s),
63c	N-Phthaloyl-L-alanyl-L-valinbenzylester	113-114	3320 (ss), 2995 (m), 1785 (s), 1735 (ss), 1670 (ss), 1570 (s), 1390 (s), 1405 (s), 1230 (s), 710 (s), 720 (s), 730 (s)
63d	N-Phthaloyl-L-Phenylalanyl-L-leucinbenzylester	82- 84	3400 (m), 2990 (m), 1790 (m), 1730 (ss), 1690 (s), 1540 (m), 1390 (s), 755 (s),
63e	N-Phthaloyl-L-valyl-L-leucinbenzylester	123-124	3340 (s), 2990 (s), 1790, 1780 (m), 1745-1720 (ss),1660 (ss), 1550 (s), 1380 (s), 1260 (ss), 1070 (s), 715 (s)
63f	N-Phthaloyl-L-leucyl-L-leucinbenzylester	96- 98	3380 (s), 2980 (s), 2900 (m), 1780 (m), 1725 (ss), 1680 (s), 1630 (s), 1390 (ss), 720 (s)
63g	N-Phthaloylglycyl-L-leucinbenzylester	106-107	3340 (s), 2980 (m), 1780 (m), 1735 (ss), 1670 (ss), 1560 (m), 1420 (s), 1390 (m), 960 (s), 710 (s)

Tabelle 8: Fortsetzung

Nr.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz)
63a	0.9 (m, 6H); 1.45-1.65 (m, 3H); 1.7 (d, J=7.5Hz, 3H); 4.52-4.8 (m, 1H); 5.0, 5.07 (q, J=7.5Hz,s, 3H); 6.62 (d, J=9Hz, 1H); 7.3 (s, 5H); 7.62-7.9 (m, 4H).
63b	1.7 (d, J=7.5Hz, 3H); 3.1 (d, J=6Hz, 2H); 4.81-5.1 (m, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.5 (d, J=7.5Hz, 1H); 6.93-7.2 (m, 5H); 7.3 (s, 5H); 7.7-8.02 (m, 4H).
63c	0.8, 0.9 (d, J=7.5Hz, d, J=7.5Hz, 6H); 1.7 (d, J=6Hz, 3H); 1.88-2.3 (m, 1H); 4.6 (dd, J=6Hz, J=9Hz, 1H); 4.9-5.15, 5.0 (m, s, 3H); 7.0 (d, J=9Hz, 1H); 7.22 (s, 5H); 7.6-7.8 (m, 4H).
63d	0.8-1.08 (m, 6H); 1.4-1.78 (m, 3H); 3.55 (d, J=6.5Hz, 2H); 4.5-4.8 (m, 1H); 5.08 (d, J=2.7Hz, 2H); 5.1-5.32 (m, 1H); 6.8 (d, J=7.8Hz, 1H); 7.12 (s, 5H); 7.28 (s, 5H); 7.51-7.8 (m, 4H).
63e	0.72-1.15 (m, 12H); 1.58-1.7 (m,3H); 2.62-3.05 (m, 1H); 4.48, 4.5 - 4.8 (d, J=10Hz, m, 2H); 5.1 (d, J=3Hz, 2H); 7.22 (s, 5H); 7.48 (d, J=7.5Hz, 1H); 7.69-7.93 (m, 4H).
63f	0.82-1.82 (m, 12H); 1.48-1.71 (m, 4H); 1.72-2.05 (m, 1H); 2.2-2.55 (m, 1H); 4.53-4.81 (m, 1H); 4.86-5.2, 5.08 (m, d, J=3Hz, 3H); 6.7 (d, J=7.5Hz, 1H); 7.26 (s, 5H); 7.68-7.93 (m, 4H).
63g	0.88 (d, J=6Hz, 6H); 1.5-1.8 (m, 3H); 4.4 (s, 2H); 4.5-4.8 (m, 1H); 5.12 (s, 2H); 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H); 7.32 (s, 5H); 7.6-7.92 (m, 4H).

Tabelle 8: Fortsetzung

Nr.	Summenformel (Molmasse)		Verbrennungsanalyse C	H	N
63a	$C_{24}H_{26}N_2O_8$	Ber.	68.231	6.203	6.631
	(422.49)	Gef.	67.793	6.573	7.117
63b	$C_{27}H_{24}N_2O_8$	Ber.	71.04	5.299	6.137
	(456.51)	Gef.	70.537	5.558	6.28
63c	$C_{23}H_{24}N_2O_8$	Ber.	67.634	5.923	6.858
	(408.46)	Gef.	67.761	6.178	7.042
63d	$C_{30}H_{30}N_2O_8$	Ber.	72.272	6.065	5.619
	(498.59)	Gef.	72.020	6.460	5.697
63e	$C_{26}H_{30}N_2O_8$	Ber.	69.315	6.712	6.218
	(450.54)	Gef.	69.029	6.803	6.319
63f	$C_{27}H_{32}N_2O_8$	Ber.	69.807	6.943	6.03
	(464.57)	Gef.	69.769	7.003	5.953
63g	$C_{23}H_{24}N_2O_8$	Ber.	67.634	5.923	6.858
	(408.46)	Gef.	67.376	6.036	6.923

Tabelle 9: Physikalische Daten der synthetisierten 5-Benzyloxy-oxazole 67

Nr.	Name	IR
67a	5-Benzyloxy-4-isobutyl-2-(1'-N-Phthaloylamino-ethyl)oxazol.	2980 (m), 1780 (m), 1730 (ss), 1670 (m), 1390 (ss), 1200 (m), 1125 (m), 750 (m), 720 (s), 690 (m), 540 (ss)**
67b	4-Benzyl-5-Benzyloxy-2-(1'-N-Phthaloylamino-ethyl)oxazol	3050 (m), 2960 (m), 1780 (s), 1730 (ss), 1670 (s), 1390 (ss), 1150 (m), 1060 (m), 750 (m), 715 (s), 690 (m)**
67d	5-Benzyloxy-4-isobutyl-2-(1'-N-Phthaloylamino-2'-phenylethyl)oxazol	3060 (m), 2980 (ss), 1780 (s), 1730 (ss), 1670 (ss), 1470 (s), 1390 (ss), 1270 (s), 1105 (s), 755 (s), 715 (s), 695 (s)*
67e	5-Benzyloxy-4-isobutyl-2-(1'-Phthaloylamino-2'-methylpropyl)oxazol	2990 (ss), 2800 (m), 1780 (s), 1725 (ss), 1670 (s), 1470 (s), 1355-1395 (ss), 1200 (s), 1070 (s), 715 (ss), 690 (s)*
67f	5-Benzyloxy-4-isobutyl-2-(1'-N-Phthaloylamino-3'-methylbutyl)oxazol	2980 (s), 2890 (m), 1780 (m), 1730 (ss), 1670 (s), 1470 (s), 1390 (ss), 1200 (m), 1080 (m), 715 (s), 690 (m), 520 (m)*
67g	5-Benzyloxy-4-isobutyl-2(1'-N-Phthaloylamino-methyl)oxazol	2980 (ss), 2900 (m), 1790 (ss), 1735 (ss), 1670 (ss), 1470 (s), 1400 (ss), 1200 (s), 1120 (s), 950 (s), 750 (s), 715 (s), 700 (s), 530 (m)*

* Die Substanz wurde als Film zwischen NaCl- Platten vermessen.

** Die Substanz wurde in einer KBr-Pille vermessen.

Tabelle 10: Physikalische Daten der synthetisierten N-Phthaloyl-tripeptidmethylester **70**

Nr.	Name	Fp (°C)	IR (KBr)
70aα	N-Phthaloyl-L-alanyl-L-leucyl-L-valin-methylester	175-176	3320 (s), 2980 (s), 1780 (m), 1720 (ss), 1655 (s), 1550 (s), 1385 (s), 720 (s)
70aß	N-Phthaloyl-L-alanyl-L-leucyl-D-valin-methylester	140-141	3320 (s), 2980 (s), 1780 (m), 1720 (ss), 1655 (s), 1545 (s), 1385 (s), 720 (m)
70b	N-Phthaloyl-L-alanyl-D,L-phenylalanyl-L-valinmethylester	-	3340 (m), 2980 (m), 1780 (m), 1720 (ss), 1655 (s), 1550 (m), 1390 (s), 720 (m)
70d	N-Phthaloyl-L-phenyl-alanyl-D,L-leucyl-L-valinmethylester	-	3320 (s), 2980 (s), 1780 (m), 1750 (s), 1725 (ss), 1660 (s), 1560-1540 (s), 1380 (s), 720 (m)
70e	N-Phthaloyl-L-valyl-D,L-leucyl-L-valin-methylester	-	3320 (s), 2980 (s), 1780 (m), 1730 (ss), 1650 (ss), 1550 (s), 1390 (ss), 1080 (m), 720 (s)
70f	N-Phthaloyl-L-leucyl-D,L-leucyl-L-valin-methylester	-	3320 (s), 2990 (s), 1780 (m), 1750-1730 (ss), 1670-1650 (ss), 1650 (s), 1390 (ss), 720 (s)
70g	N-Phthaloylglycyl-D,L-leucyl-L-valin-methylester	-	3320 (s), 2980 (s), 1780 (m), 1730 (ss), 1660 (ss), 1550 (s), 1420 (s), 720 (s)
70h	N-Phthaloyl-L-alanyl-D,L-leucyl-L-leucin-methylester	-	3320 (s), 2980 (s), 1780 (m), 1730 (ss), 1660 (ss), 1550 (s), 1390 (ss), 720 (s)

Tabelle 10: Fortsetzung

Nr.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)
70aα	0.73-1.0 (m, 12H); 1.69, 1.5-1.79 (d, J=7Hz, m, 6H); 1.93-2.33 (m, 1H); 3.67 (s, 3H); 4.3-4.63 (m, 2H); 4.93 (q, J=7Hz, 1H); 6.73 (d, J=7Hz, 2H); 7.63-7.93 (m, 4H)*
70aß	0.71-1.04 (m, 12H); 1.69, 1.51-1.7 (d, J=7.5Hz, m, 6H); 1.92-2.36 (m, 1H); 3.69 (s, 3H); 4.29 (m, 2H); 4.95 (q, J=7.5Hz, 1H); 6.67 (d, J=8Hz, 1H); 6.82 (d, J=8Hz, 1H); 7.6-7.96 (m, 4H)*
70b	0.8-0.91 (m, 6H); 1.64 (d, J=7.8Hz, 3H); 2.07-2.15 (m, 1H); 3.0-3.18 (m, 2H); 3.68 (2s, 3H); 4.42 (2dd, J=8Hz, J=6Hz, 1H); 4.69-4.9 (m, 2H); 6.62 (verbr.s, 1H); 6.72, 6.84 (2 verbr.s, 1H); 7.1-7.19 (m, 5H); 7.72-7.88 (m, 4H)**
70d	0.78-1.08 (m, 12H); 1.33-1.87 (m, 4H); 3.4-3.67, 3.91 (m, 2s, 5H); 4.33-4.76 (m, 2H); 5.0-5.4 (m, 1H); 6.56-6.96 (m, 2H); 7.16 (2s, 5H); 7.58-7.91 (m, 4H)*
70e	0.76, 0.82-1.0, 1.06-1.18 (t, J=7.2Hz, m, m, 12H); 1.48-1.83 (m, 3H); 2.03-2.22 (m, 1H); 2.81-2.97 (m, 1H); 3.65 (s, 3H); 4.39 - 4.56 (m, 3H); 6.75, 6.92 (d, J=9Hz, d, J=9Hz, 1H); 7.28, 7.39 (d, J=9Hz, d, J=9Hz, 1H); 7.75-7.92 (m, 4H)**
70f	0.78-0.98 (m, 18H); 1.33-1.9 (m, 5H); 2.04-2.35 (m, 2H); 3.65 (2s, 3H); 4.33-4.4 (m, 1H); 4.42-4.57 (m, 1H); 4.87 (dd, J=5Hz, J=5Hz, 1H); 6.78 (verbr.d, J=8Hz, 1H); 6.82, 6.9 (d, J=8.5Hz, d, J=8.5Hz, 1H); 7.68-7.84 (m, 4H)**
70g	0.67-1.04 (m, 12H); 1.4-1.78 (m, 3H); 1.89-2.89 (m, 1H); 3.79 (s, 3H); 4.33, 4.27-4.73 (2s, m, 4H); 6.76, 6.92, 7.13 (d, J=9Hz, d, J=9Hz, d, J=9Hz, 2H); 7.67-7.96 (m, 4H)*
70h	0.76-1.05 (m, 12H); 1.36-1.89, 1.67 (m, d, J=7Hz, 9H); 3.67 (2s, 3H); 4.33-4.73 (m, 2H); 4.92 (q, J=7Hz, 1H); 6.47-6.93 (m, 2H); 7.62-7.96 (m, 4H)*

* 90 MHz

** 400 MHz

Tabelle 10: Fortsetzung

Nr.	Summenformel (Molmasse)	Verbrennungsanalyse C	H	N	MS (M^+) (DE 180°C)
70aα	$C_{25}H_{31}N_3O_4$ (445.52)	Ber. 62.008 Gef. 62.18	7.014 7.56	9.432 9.66	-
70aβ	$C_{25}H_{31}N_3O_4$ (445.52)	Ber. 62.008 Gef. 61.97	7.014 7.39	9.432 9.37	-
70b	$C_{26}H_{29}N_3O_4$ (479.54)	-			Ber. 479.2056 Gef. 479.2046
70d	$C_{29}H_{35}N_3O_4$ (521.62)	Ber. 66.777 Gef. 66.42	6.763 6.898	8.056 7.881	-
70e	$C_{28}H_{35}N_3O_4$ (473.57)	Ber. 63.407 Gef. 63.600	7.450 7.569	8.873 8.795	-
70f	$C_{26}H_{37}N_3O_4$ (487.60)	Ber. 64.046 Gef. 63.93	7.649 7.90	8.618 8.65	-
70g	$C_{22}H_{29}N_3O_4$ (431.49)	-			Ber. 431.2106 Gef. 431.2081
70h	$C_{24}H_{33}N_3O_4$ (459.55)	Ber. 62.729 Gef. 62.500	7.238 7.349	9.144 9.042	-

Tabelle 11: Physikalische Daten der synthetisierten N-Phthaloyl-L-alanyl-D,L-leucinamide **71**

Nr.	Name	IR (KBr)
71a	N-Phthaloyl-L-alanyl-D,L-leucinbenzyl-amid	3310 (ss), 2980 (s), 1780 (m), 1725 (ss), 1650 (ss), 1550 (s), 1390 (ss), 720 (s)
71b	N-Phthaloyl-L-alanyl-D,L-leucin-o-touyl-amid	3320 (s), 2980 (s), 1780 (m), 1730 (ss), 1680 (ss), 1545 (s), 1390 (ss), 720 (s)
71c	N-Phthaloyl-L-alanyl-D,L-leucin-t-butyl-amid	3340 (s), 2990 (m), 1780 (m), 1730 (ss), 1655 (ss), 1550 (s), 1390 (ss), 720 (s)
71d	N-Phthaloyl-L-alanyl-D,L-leucin-1-adamantyl-amid	3340 (s), 2940 (s), 1780 (m), 1725 (ss), 1650 (ss), 1550 (s), 1390 (ss), 720 (s)

Tabelle 11: Fortsetzung

Nr.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)
71a	0.69-1.04 (m, 6H); 1.36-1.78, 1.6 (m, d, J=7Hz, 6H); 4.31 (d, J=5.5Hz, 2H); 4.42-4.71 (m, 1H); 4.87 (q, J=7Hz, 1H); 6.76-7.38, 7.22 (m, s, 7H); 7.56-7.93 (m, 4H)*
71b	0.62-1.0 (m, 6H); 1.33-1.84, 1.63 (m, 2d, J=7Hz, 6H); 2.17 (s, 3H); 4.49-5.09, 4.91 (m, q, J=7Hz, 2H); 6.89-7.49, 7.5-7.89 (m, m, 9H); 8.4 (verbr.s, 1H)*
71c	0.82-1.03 (m, 6H); 1.32, 1.36 (s, s, 9H); 1.45-1.77, 1.70 (m, d, J=6.6Hz, 6H); 4.33-4.40 (m, 1H); 4.94 (q, J=6.6Hz, 1H); 6.08, 6.21 (2s, 1H); 6.62, 6.74 (2 verbr.d, J=9Hz, 1H); 7.7-7.92 (m, 4H)**
71d	0.72-1.0 (m, 6H); 1.24-2.13 (m, 22H); 4.13-4.47 (m, 1H); 4.87 (q, J=7Hz, 1H); 5.9, 6.06 (2s, 1H); 6.62, 6.88 (2d, J=8Hz, 1H); 7.6-7.91 (m, 4H)*

* 90 MHz

** 400 MHz

Tabelle 11: Fortsetzung

Nr.	Summenformel (Molmasse)	Verbrennungsanalyse	C	H	N	HR(M⁺) (DE 180°C)
71a	$C_{24}H_{27}N_3O_4$	Ber.	68.401	6.443	9.971	-
	(421.50)	Gef.	68.017	6.643	9.868	
71b	$C_{24}H_{27}N_3O_4$		-			Ber. 421.2002
	(421.50)					Gef. 421.2011
71c	$C_{21}H_{29}N_3O_4$	Ber.	65.096	7.544	10.844	-
	(387.48)	Gef.	64.737	7.778	10.826	
71d	$C_{27}H_{35}N_3O_4$	Ber.	69.653	7.577	9.025	-
	(465.60)	Gef.	68.70	7.599	8.399	

N-t-Butyloxycarbonyl-L-alanyl-L-leucyl-L-leucinbenzylester **74**

10 mmol BOC-L-Ala-L-LeuOH, 15 mmol LeuOBz als Hydrotosylat, 15 mmol TEA sowie 10 mmol N-Hydroxybenzotriazol werden in 50 ml Chloroform gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von 10 mmol DCC wird 24h im sich langsam erwärmenden Eisbad gerührt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird mit 1N HCl, $NaHCO_3$-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether 60-90/Essigester (3/2) als Eluens und anschließende Umkristallisation aus Petrolether 60-90/Essigester.

Ausbeute: 58%

Schmelzpunkt: 52-53°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 0.87 (d, J=6Hz, 12H); 1.28, 1.42, 1.02 - 1.73 (d, J=7Hz, s, m, 18H); 4.04 - 4.78 (m, 3H); 5.14 (s, 2H); 6.87 (d, J=8Hz, 1H); 7.34 (s, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 18.255, 21.848, 22.107, 22.851 (2 x CH_3), 24.599, 24.793, 28.321 (3 x CH_3), 40.913, 41.139, 50.275, 51.691, 67.034, 80.143, 128.306 (2 x ar. CH), 128.403, 128.630 (2 x ar. CH), 135.492, 155.592, 171.776, 172.553, 172.941.

IR (KBr): ν = 3310 (ss), 2980 (ss), 1750 (s), 1650 (SS), 1550-1530 (s), 1365 (m), 1180 (s), 695 (m).

$C_{26}H_{43}N_3O_6$ (505.66) Ber. C 64.134 H 8.572 N 8.310
Gef. 64.148 8.688 8.059

N-t-Butyloxycarbonyl-L-alanyl-L-leucyl-L-leucin **75**

6 mmol **74** werden in 45 ml Methanol gelöst und mit 0.1 Grammäquivalent 10% Pd/C versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter einem

Wasserstoffballon bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt und anschließend filtriert. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt aus Petrolether 60-90/Essigester umkristallisiert.
Ausbeute: 79%
Schmelzpunkt: 112-114°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 0.89 (m, 12H); 1.28, 1.5, 1.44 - 1.89 (d, J=7Hz, s, m, 18H); 4.0 - 4.76 (m, 3H); 5.56 (verbr. s, 1H); 7.27, 7.53 (verbr. d, verbr. d, J=7Hz, 2H); 10.09 (verbr. s, 1H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 18.611, 21.847, 22.171, 22.818 (2 x CH_3), 24.631, 24.858, 28.321 (3 x CH_3), 40.945 (2 x CH_2), 50.266, 51.270, 51.853, 80.239, 155.754, 172.585, 173.556, 175.304.
IR (KBr): ν = 3350 (ss), 2980 (ss), 1730 (ss), 1660 (ss), 1560 (s), 1370 (s), 1180 (s).

$C_{20}H_{37}N_3O_6$ (415.53) Ber. C 57.811 H 8.975 N 10.112
Gef. 58.106 9.158 9.870

2-(1'-L-Aminoethyl)-5-benzyloxy-4-isobutyloxazol **76**

2 mmol **67a** werden in 12 ml Methanol gelöst und mit 1.2 ml einer 85%igen wäßrigen Hydrazinlösung versetzt. Die Reaktionslösung wird 4.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt; gegen Ende der Reaktionszeit fällt ein weißer voluminöser Niederschlag aus.
1.4 g Soda, gelöst in 27 ml Wasser, werden ebenso zugefügt wie 33 ml Methylenchlorid. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird noch zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen. Trocknen mit $MgSO_4$ und Abrotieren des Lösungsmittels ergibt 560 mg einer gelblichen Flüssigkeit, die nach DC-Kontrolle (Anfärben mit Ninhydrin-Lösung) und ^{1}H-NMR-Spektrum sauber ist und ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.
Ausbeute: 96%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 0.88 (d, J=6Hz, 6H); 1.4 (d, J=6Hz, 3H); 1.5 - 2.0 (m, 1H); 2.1 - 2.2 (m, 2H); 3.97 (q, J=6Hz, 1H); 5.0 (s, 2H); 7.32 (s, 5H).

5-Benzyloxy-2-(1'-L-(N-t-butyloxycarbonyl-L-alanyl-L-leucyl-L-leucylamino)ethyl)-4-isobutyloxazol **77**

1 mmol **75**, 1 mmol N-Hydroxybenzotriazol und 1.5 mmol **76** werden in 5 ml Chloroform gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von 1 mmol DCC wird 6h im Bad und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, und das Filtrat wird mit 1N HCl, $NaHCO_3$- und Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Petrolether 60-90/Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 95%

Schmelzpunkt: 135.5-136.5°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 0.7 - 1.07 (m, 18H); 1.2 - 1.93, 1.53 (m, s, 22H); 2.03 - 2.23 (m, 2H); 4.33 - 4.93 (m, 3H); 5.05 (s, 2H); 5.17 (m, 1H); 5.71 (d, J=7.5Hz, 1H); 7.33 (s, 5H); 7.77 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 18.87, 19.258, 22.269 (2 x CH_3), 22.366 (2 x CH_3), 22.528, 22.592, 22.948, 24.761, 27.706, 28.321 (3 x CH_3), 33.597, 41,107, 41.787, 43.211, 50.008, 51.950 (2 x CH), 75.935, 79.884, 116.751, 128.500 (2 x ar. CH), 128.630 (2 x ar. CH), 128.694, 135.556, 154.136, 154.524, 155.689, 171.517, 172.326, 173.039.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3340 (s), 3120 (m), 3000, 2980 (s), 1730 (m), 1655 (ss), 1560 (s), 1375 (m), 1180 (m), 700 (m).

$C_{34}H_{57}N_5O_7$ (671.885) Ber. C 64.357 H 8.551 N 10.423
Gef. 64.119 8.665 10.425

2-(1'-L-(L-Alanyl-L-leucyl-L-leucylamino)ethyl)-5-benzyloxy-4-isobutyloxyoxazol **72**

1 mmol **77** wird in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst und 2.5h bei Raumtemperatur gerührt. Trifluoressigsäure wird im Vacuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit 1 ml TEA versetzt. Die Lösung wird mit $NaHCO_3$- und Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus Petrolether 60-90/Essigester gereinigt.

Ausbeute: 74%

Schmelzpunkt: 127-130°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 0.77 - 1.1 (m, 18H); 1.33, 1.5, 1.2 - 2.03 (d, J=7.5Hz, d, J=7.5Hz, m, 13H); 2.03 - 2.33 (m, 2H); 3.5 (q, J=7.5Hz, 1H); 4.02 - 4.53 (m, 3H); 5.05, 5.0 - 5.13 (s, m, 3H); 7.16 - 7.33, 7.3 (m, s, 6H); 7.78 (d, J=9Hz, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 19.226, 21.362, 22.301 (2 x CH_3), 22.430, 22.722, 22.884, 23.143, 24.761, 24.860, 27.706, 33.533, 40.945, 41.333, 43.470, 50.623, 51.303, 51.853, 76.097, 116.913, 128.533 (2 x ar. CH), 128.662 (2 x ar. CH), 128.792, 135.427, 154.168, 154.492, 171.388, 172.391, 175.882.

IR (KBr): γ = 3340 (s), 3300 (s), 1660 (ss), 1560 (s), 1470 (m), 700 (m).

$C_{31}H_{49}N_5O_5$ (571.767) Ber. C 65.122 H 8.638 N 12.249
Gef. 64.225 8.813 12.246

Cyclo-(L-alanyl-L-leucyl-L-leucyl-L-alanyl-D,L-leucyl) **78**

0.2 mmol **72** werden in 250 ml Essigester gelöst und mit 0.5 Grammäquivalent 10% Pd/C versetzt. Die Suspension wird im Parr-Hydrierer unter 3 bar Wasserstoffdruck 4-5 Tage geschüttelt. 50 ml Methanol werden zugegeben. Der Katalysator wird

abfiltriert und gründlich mit Methanol gewaschen. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit 10% Methanol in Chloroform als Eluens und anschließender Chromatographie an Sephadex LH 20 mit Methanol als Eluens gereinigt. Die Fraktionen werden jeweils durch DC kontrolliert. Das Cyclopentapeptid kann ebenso wie sein Dimeres durch Entwickeln der Plättchen in der Chlorkammer und anschließendes Anfärben mit o-Toluidin-Lösung sichtbar gemacht werden.

Ausbeute: 16%

Schmelzpunkt: 277-279°C (unter Zersetzung)

^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ = 0.94 - 1.1 (m, 18H); 1.44 (d, J=8Hz, 3H); 1.55 (d, J=8Hz, 3H); 1.55 - 1.86 (m, 8H); 1.96 (dd, J=8Hz, J=10Hz, 1H); 4.04 (dd, J=5Hz, J=10Hz, 1H); 4.3 - 4.48 (m, 4H).

^{13}C-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ = 17.619, 18.500, 21.868, 22.497, 22.566, 22.991, 23.154, 23.218 (2 x CH_3), 25.981, 26.251, 26.403, 40.128, 40.327, 40.812, 51.199, 53.884, 53.937, 57.229, 174.101, 174.498, 175.027, 175.148 (2 x C=O).

MS (DE 220°C): m/e = 481 (4.8%), 466 (1%), 355 (2.8%), 282 (23%), 240 (15%), 86 (100%), 44 (32%).

MS (DCI): m/e = 482 (100%), 510 (12%), 522 (4%).

$C_{24}H_{43}N_5O_5$ (481.64) HR (M^+): Ber. 481.3254
Gef. 481.3246

Hex-2-insäurebenzulester **82**

38 ml einer 1.6 molaren BuLi-Lösung in Hexan werden mit 35 ml Diethylether im Eis/Kochsalz-Bad gekühlt. 60 mmol 1-Pentin werden zugegeben. Dabei fällt ein weißer voluminöser Niederschlag aus. 65 mmol Benzyloxycarbonylchlorid, gelöst in 8 ml Diethylether, werden zugetropft. Die Reaktionsmischung wird noch 1 Stunde im Eisbad, dann 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird gesättigte NH_4Cl-Lösung zugegeben, und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit 1N HCl, $NaHCO_3$- und Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether 40-60/Essigester (7/1) als Eluens gereinigt. Die isolierte gelbliche Flüssigkeit ist laut ^{1}H-NMR-Spektrum sauber, zeigt aber im DC noch Spuren an Verunreinigung. Der Versuch einer Destillation führte zu Zersetzung. Die Verbindung wurde daher ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 65%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90MHz): δ = 1.0 (t, J=7.5Hz, 3H); 1.35 - 1.83 (m, 2H); 2.28 (t, J=7.5Hz, 2H); 5.13 (s, 2H); 7.4 (s, 5H).

IR (Film): ν = 3040 (m), 2990 (ss), 2260 (ss), 1785 (s), 1760-1720 (ss), 1505 (m), 1465 (s), 1080 (ss), 750 (ss), 695 (ss).

N-t-Butyloxycarbonyltyramin **81**

16 mmol Tyramin werden in 40 ml Wasser und 40 ml t-Butanol gelöst. 16 mmol BOC_2O werden zugegeben. Die Reaktionslösung wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abrotiert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit 1N HCl, $NaHCO_3$- und Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether 60-90/Essigester (3/2) als Eluens gereinigt. Das

zunächst ölige Produkt kristallisiert langsam aus.
Ausbeute: 88%
Schmelzpunkt: 72-73°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90MHz): δ = 1.43 (s, 9H); 2.7 (t, J=7.5Hz, 2H); 3.13 - 3.42 (m, 2H); 4.63 (verbr.s, 1H); 6.8, 7.01 (d, J=7Hz, d, J=7Hz, 4H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 90MHz): δ = 28.418 (3 x CH_3), 35.215, 42.142, 79.851, 115.585 (2 x ar. CH), 129.795 (2 x ar. CH), 130.021, 155.042, 156.563.
IR (KBr): ν = 3430 (ss), 3010 (s), 2970 (s), 1690 (ss), 1670 (ss), 1620 (s), 1600 (s), 1530 (ss), 1450 (s), 1370 (s), 1210 (ss), 1170 (ss), 830 (s).

$C_{13}H_{19}NO_3$ (237.30)	Ber.	C 65.800	H 8.070	N 5.903
	Gef.	65.806	8.063	5.919

3-(p-(2'-N-t-Butyloxycarbonylaminoethyl)phenyloxy)hex-2-ensäure-benzylester **83**

4.8 mmol **81** werden in 4 ml THF gelöst und im Eisbad gekühlt. 4.3 mmol KH in 5.5 ml THF werden unter Argon-Atmosphäre zugegeben. Nach beendeter H_2-Entwicklung werden 9.54 mmol des Hex-2-insäurebenzylesters in 5 ml THF zugefügt. Die Reaktionslösung wird 1.5 Stunden im Eisbad und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abrotiert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit NH_4Cl-, $NaHCO_3$- und Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether 40-60/Essigester (4/1 versetzt mit 0.5 Vol% TEA) als Eluens gereinigt und anschließend aus Petrolether 60-90 umkristallisiert.
Ausbeute: 83%

Schmelzpunkt: 84.5-85.5°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90MHz): δ = 1.0 (t, J=7.5Hz, 3H); 1.38 (s, 9H); 1.5-1.93 (m, 2H); 2.57-3.0 (m, 4H); 3.13-3.48 (m, 2H); 4.58 (verbr. s, 1H); 4.8 (s, 1H); 4.95 (s, 2H); 6.78 (d, J=7Hz, 2H); 7.2 (d, J=7Hz, 2H), 7.25 (s, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 90MHz): δ = 13.788, 20.877, 28.419 (3 x CH_3), 33.241, 35.734, 41.819, 65.545, 79.366, 95.323, 121.606 (2 x ar. CH), 128.144, 128.371 (2 x ar. CH), 128.565 (2 x ar.CH), 130.345 (3 x ar. CH), 136.430, 136.527, 151.967, 167.277, 177.085.

IR (KBr): ν = 3480-3420 (m), 3040 (m), 3000 (s), 2960 (m), 1720 (ss), 1640 (s), 1510 (s), 1130 (s), 755 (s).

$C_{26}H_{33}NO_5$ (439.56)	Ber.	C 71.047	H 7.567	N 3.187
	Gef.	70.84	7.513	3.278

3-(R,S)-(p-(2'-N-t-Butyloxycarbonylaminoethyl)phenyloxy)hexoyl-S-leucinbenzylester **85**

4 mmol **83** werden in 40 ml Methanol gelöst, mit 0.3 Grammäquivalent 10% Pd/C versetzt und im Parr-Hydrierer unter 4.0-4.5 bar Wasserstoffdruck 9 Stunden geschüttelt. Die nach vollständiger Umsetzung (Verschwinden des Signals des olefinischen Protons bei 4.8 ppm im ^{1}H-NMR-Spektrum) entstandene ß-Phenoxycarbonsäure **84** wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

1 mmol **84**, 1 mmol N-Hydroxybenzotriazol, 1.5 mmol Leucinbenzylester als Hydrotosylat sowie 1.5 mmol TEA werden in 5 ml Chloroform gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von 1 mmol DCC wird 15 Stunden im sich langsam erwärmenden Bad gerührt. Dann wird filtriert und das Filtrat mit 1N HCl, $NaHCO_3$- und Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether 40-60/ Essigester (2/1) als Eluens.

Ausbeute: 68% bezogen auf **83**

farbloses Öl

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90MHz): δ = 0.67 - 1.03 (m, 9H); 1.13 - 1.83, 1.38 (m, s, 16H); 2.5-2.83 (m, 4H); 3.1 - 3.32 (m, 2H); 4.5 - 4.76 (m, 3H); 5.05, 5.13 (2s, 2H); 6.57 (t, J=7.5Hz, 1H); 6.86, 7.1 (d, J=8Hz, d, J=8Hz, 4H); 7.27 (2s, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 90MHz): δ = 13.982, 18.482, 21.751, 21.913, 22.754, 24.664, 24.858, 28.419 (2 x CH_3), 35.378, 36.187, 41.010, 41.430, 41.787, 42.240, 50.752, 50.850, 66.969, 75.093, 79.204, 115.618, 116.136, 116.427, 128.209, 128.403, 128.597, 129.892, 131.640, 131.834, 135.459, 155.981, 156.207, 156.304, 170.384, 170.514, 172.747, 172.909.

IR (Film): ν = 3380 (s), 3000 (s), 2980 (s), 1760 (s), 1710 (ss), 1670 (ss), 1520 (ss), 1375 (m), 1250 (ss), 1180 (ss).

MS (DE 180°C): m/e = 554 (1.2%), 498 (20%), 437 (30%), 425 (58%), 318 (40%), 91 (100%).

$C_{32}H_{44}N_2O_6$ (554.72) HR (M^+): Ber. 554.3356
Gef. 554.3349

5-Benzyloxy-2-(2'-(R,S)-(p-(2''-t-Butyloxycarbonylaminoethyl)-phenyloxy)hexyl)-4-isobutyloxazol **86**

0.5 mmol **85**, 1.5 mmol Triphenylposphan und 1.5 mmol NaI werden im mit Argon gespülten Kolben mit 1.5 ml Acetonitril und 3 mmol TEA versetzt und im Wasserbad gekühlt. Nach Zugabe von 1.5 mmol Hexachlorethan wird 10 Minuten im Wasserbad, 18 Stunden bei Raumtemperatur und 4 Stunden im 40°C warmen Wasserbad gerührt. Das Lösungsmittel wird abrotiert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und filtriert. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether 40-60/Essigester (3/1) als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 45%
gelbliches
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90MHz): δ = 0.76 - 1.09 (m, 9H); 1.47, 1.40 - 2.0 (s, m, 14H); 2.02 - 2.22 (d, J=7Hz, 2H); 2.73 (t, J=7Hz, 2H); 2.93, 3.02 (d, d, J=7Hz, J=7.5Hz, 2H); 3.22 - 3.51 (m, 2H); 4.44 - 4.77 (m, 2H); 5.01 (s, 2H); 6.89, 7.13 (d, J=8Hz, d, J=9Hz, 4H); 7.38 (s, 5H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 90MHz): δ = 14.047, 18.514, 22.236 (2 x CH_3), 27.771, 28.450 (3 x CH_3), 33.532, 33.856, 35.410, 36.607, 42.013, 75.999 (1 x CH, 1 x CH_2), 78.491, 116.265 (2 x ar. CH), 117.009, 128.532 (2 x ar. CH), 128.629 (2 x ar. CH), 128.726, 129.859 (2 x ar. CH), 131.478, 135.588, 152.582, 154.038, 155.948, 156.854.
IR (Film): ν = 3400 (m), 3980 (ss), 3900 (s), 1720 (ss), 1670 (s), 1510 (ss), 1365 (s), 1240 (ss), 1190 (ss).
MS (DE 180°C): m/e = 536 (0.3%), 480 (0.6%), 300 (28%), 272 (30%), 120 (52%), 107 (58%), 91 (100%), 57 (75%).
$C_{32}H_{44}N_2O_6$ (536.72) HR (M^+): Ber. 536.3250
Gef. 536.3274

2-(2'-(R,S)-(p-(2''-Aminoethyl)phenyloxy)hexyl)-4-benzyloxy-4-isobutyloxazol **87**

0.14 mmol **86** werden in 0.65 ml vorgekühlter TFA gelöst und 0.5 Stunden im Eisbad sowie 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. TFA wird abrotiert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit kalter $NaHCO_3$- und Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Produkt war nach den NMR-Spektren und DC-Kontrolle sauber und wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.
Ausbeute: 86%
gelbliches öl

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200MHz): δ = 0.75 - 0.96 (m, 9H); 1.28 - 1.9 (m, 5H); 2.05 - 2.12 (d, J=7.5Hz, 2H); 2.8 - 3.12 (m, 6H); 4.5 - 4.61 (m, 1H); 4.96 (s, 2H); 6.83 (d, J=7Hz, 2H); 7.08 (d, J=7Hz, 2H); 7.32 (s, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 200MHz): δ = 14.0486, 18.5015, 22.2670 (2 x CH_3), 27.7942, 33.5208, 33.6649, 34.8103, 36.4918, 42.0444, 75.9037, 76.0874, 116.4695 (2 x ar. CH), 116.9459, 128.5207 (2 x ar. CH), 128.6040 (2 x ar. CH), 128.7348, 129.8298, 129.9279 (2 x ar. CH), 135.5431, 152.4784, 154.0414, 157.0622.

IR (Film): ν = 3400-2980 (m), 2980 (ss), 1670 (ss), 1310 (ss), 1210 (ss), 750 (ss).

MS (DE 180°C): m/e = 436 (0.3%), 407 (5.2%), 256 (21%), 176 (26%), 97 (96%), 91 (100%), 55 (45%).

$C_{27}H_{36}N_2O_3$ (436.60) HR (M^+): Ber. 436.2726
Gef. 436.2759

Cyclo-(3-(p-(2'-aminoethyl)phenyloxy)hexanoyl-leucyl) **88**

0.275 mmol **87** werden in 300 ml Essigester gelöst und mit 7 Grammäquivalent 10% Pd/C versetzt. Die Suspension wird im Parr-Hydrierer 7 Tage unter 3.5-2 bar Wasserstoffdruck bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Zugabe von 50 ml Methanol wird filtriert und der Katalysator mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand durch flash-Chromatographie an Kieselgel mit 10% MeOH in Chloroform als Eluens gesäubert.

Neben 20 mg einer unpolareren Verbindung wurden 10 mg eines leicht gelben Öls isoliert, dessen Hauptbestandteil nach GC-MS-Untersuchungen das monomere Cyclisierungsprodukt **88** ist.

Ausbeute: ca 11%

GC: Säule DB 1 (30m) der Fa. J & W, USA.
Temperaturprogramm von 60-280°C (Anstiegsrate 20°C/min)
Injektion über Split/Splitlos-Injektor, Injektionsverhältnis 50:1
Eluationstemperatur: 189°C

MS-EI (70 eV, DE 120°C): 346 (22%), 331 (36%), 269 (13%), 254 (22%), 253 (100%).

MS-CI (Methan, CI-Gasdruck: 0.6 Torr): 375 (4%), 347 (29%), 331 (52%), 269 (100%).

V. Literaturverzeichnis

1) **H.H. Wasserman, M.B. Floyd,** Tetrahedron Suppl. **7**, 551 (1966).

2) **H.H., Wasserman, E. Druckrey,** J. Am. Chem. Soc. **90**, 2440 (1968).

3) **H.H. Wasserman, F.J. Vinick, Y.C. Chang,** J. Am. Chem. Soc. **94**, 7180 (1972).

4) **H.H. Wasserman, R.J. Grambale, M.J. Pulwer,** Tetrahedron Lett. **1981**, 1737.

5) **H.H. Wasserman, R.J. Grambale, M.J. Pulwer,** Tetrahedron **37**, 4059 (1981).

6) **L.N. Pridgen, S.C. Shilcrat, I. Lantos,** Tetrahedron Lett. **1984**, 2835.

7) **H.H. Wasserman, T.J. Lu,** Tetrahedron Lett. **1982**, 3831.

8) **A. Dornow, H. Eichholtz,** Chem. Ber. **86**, 384 (1953).

9) **I.J. Turchi, M.S. Dewar,** Chem. Reviews **75**, 389 (1975).

10) **A.P. Kozikowski, A. Ames,** J. Org. Chem. **45**, 2548 (1980).

11) **P.A. Jacobi. Shou-nan Ueng, D. Carr,** J. Org. Chem. **44**, 2042 (1979).

12) **D. Clerin, G. Kille, J.P. Fleury,** Tetrahedron **30**, 469 (1974).

13) **B.H. Lipshutz, R.W. Hungate, K.E. McCarthy,** J. Am. Chem. Soc. **105**, 7703 (1983).

14) **A.I. Meyers, E.D. Mihelich,** Angew. Chem. **88**, 321 (1976).

15) **A.I. Meyers, C.E. Whitten,** J. Am. Chem. Soc. **97**, 6266 (1975).

16) **A.I. Meyers, J. Slade,** J. Org. Chem. **45**, 2785 (1980).

17) **A.I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata, M.E. Ford,** J. Am. Chem. Soc. **98**, 567 (1976).

18) **B.H. Lipshutz, M.C. Morey,** J. Org. Chem. **48**, 3745 (1983).

19) **B.H. Lipshutz, M.C. Morey,** J. Am. Chem. Soc. **106**, 458 (1984).

20) **B.H. Lipshutz, M.C. Morey,** Tetrahedron Lett. **1984**, 1319.

21) **U. Schöllkopf, H.H. Hausberg, I. Hoppe, M. Senegal, U. Reiter,** Angew. Chem. **90**, 136 (1978).

22) **U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, K.O. Westphalen,** Liebigs Ann. Chem. **!981**, 696.

23) **B.J. Wakefield, D.J. Wright,** Adv. Heterocycl. Chem. **25**, 147 (1979).

24) **P.G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, F. Moroder, G.P. Pollini, D. Simoni,** J. Org. Chem. **48**, 1297 (1983).

25) **P. Sarti-Fantoni, D. Donati, M. Fiorenza, E. Moshi, V. Dal Piaz,** J. Heterocyclic Chem. **17**, 621 (1980).

26) **S. Chimichi, F. DeSio, D. Donati, R. Pepino, L. Rabatti, P. Sarti-Fantoni,** J. Heterocyclic Chem. **20**, 105 (1983).

27) **P. Sarti-Fantoni, D. Donati, F. DeSio, G. Moneti,** J. Heterocyclic Chem. **17**, 1643 (1980).

28) **T. Nishiwaki,** Synthesis **1975**, 20.

29) **T. Nishiwaki, F. Fujiyama,** Synthesis **1972**, 569.

30) **S. Auricchio, D. Vajna de Pava,** J. Chem. Res., Synop. **1983**, 132.

31) **A.P. Kozikowski, S. Goldstein,** J. Org. Chem. **48**, 1139 (1983).

32) **I. Hoppe, U. Schöllkopf,** Liebigs Ann. Chem. **1979**, 219.

33) **R.B. Woodward, R.A. Olofson,** Tetrahedron Suppl. **7**, 415 (1966).

34) **R.B. Woodward, R.A. Olofson, H. Mayer,** J. Am. Chem. Soc. **83**, 1010 (1961).

35) **R.A. Olofson, Y.L. Marino,** Tetrahedron **1970**, 1779.

36) **P. DeShong, N.E. Lowmaster, O. Baralt,** J. Org. Chem. **48**, 1150 (1983).

37) **A.P. Kozikowski,** Acc. Chem. Res. **17**, 410 (1984).

38) **D.P. Curran, S.A. Scanga, C.J. Fenk,** J. Org. Chem. **49**, 3474 (1984).

39) **A.P. Kozikowski, M. Adamczyk,** J. Org. Chem. **48**, 366 (1983).

40) **H.H. Wasserman, R.W. Murray,** Singlet Oxygen, S. 502, Academic Press, New York, 1979.

41) **J.E. Biskupiak, C.M. Ireland,** J. Org. Chem. **48**, 2302 (1983).

42) **J. Maillard, M. Vincent,** Bull. Soc. Chim. France **1966**, 376.

43) **N.D. Heindel, M. van Dort, M. Cahn, R. Schneider, H.D. Burns,** J. Heterocyclic Chem. **22**, 209 (1985).

44) **N.D. Heindel, M. van Dort,** J. Org. Chem. **50**, 1988 (1985).

45) **J.C. Sheehan, G.P. Hess,** J. Am. Chem. Soc. **77**, 1067 (1955).

D.F. DeTar, R. Silverstein, J. Am. Chem Soc. **88**, 1013 (1966).

A.F. Hegarty, T.C. Bruice, J. Am. Chem Soc. **92**, 6561 (1970).

R. Schwyzer, H. Kappeler, Helv. Chim. Acta **46**, 1550 (1963).

46) **T. Wieland, H. Bernhard,** Liebigs. Ann. Chem. **1951**, 190.

R.A. Boissonnas, Helv. Chim. Acta **34**, 874 (1951).

J.R. Vaughan, J. Am. Chem. Soc. **73**, 3547 (1951).

47) **T. Curtius,** Chem. Ber. **35**, 3226 (1902).

G.W. Anderson, F.M. Callahan, J. Am. Chem. Soc. **80**, 2902 (1958).

H.D. Jakubke, Liebigs Ann. Chem. **1965**, 244.

48) **J.W. Cornforth** in: **H.T. Clark, J.R. Johnson, Sir R. Robinson,** The Chemistry of Penicillin, S. 694, Princeton, New Jersey, 1949

49) **R. Huisgen, H. König, G. Binsch, H.J. Sturm,** Angew. Chem. **73**, 368 (1961).

50) **E. Zbiral, E. Bauer, J. Stroh,** Monatsh. Chem. **102**, 168 (1971).

51) **G. Höfle, W. Steglich,** Chem. Ber. **104**, 1409 (1971).

52) **U. Schöllkopf, R. Schröder,** Angew. Chem. **83**, 358 (1971).

R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 533.

53) **R. Robinson,** J. Chem. Soc. **95**, 2167 (1909).

54) **S. Gabriel,** Chem. Ber. **43**, 1283 (1910).

55) **P. Karrer, Ch. Gränacher,** Helv. Chim. Acta **7**, 763 (1924).

56) **H.H. Wasserman, F,J, Vinick,** J. Org. Chem. **38**, 2407 (1973).

57) **E.E. Wiegand, D.W. Rathburn,** Synthesis **1970**, 648.

58) **G.H. Daub, M.E. Ackerman, F.N. Hayes,** J. Org. Chem. **38**, 828 (1973).

59) **E.E. Harris, R.A. Firestone, K. Pfister III, R.R. Boetcher, F.J. Cross, R.B. Currie, M. Monaco, E.R. Peterson, W. Reuter,** J. Org. Chem. **27**, 2705 (1962).

60) **R.A. Firestone, E.E. Harris, W. Reuter,** Tetrahedron **23**, 943 (1967).

61) **D.A. Jacobi, T. Craig,** J. Am. Chem. Soc. **100**, 7748 (1978).

62) **R. Lakhan, B. Ternai,** Adv. Heterocyclic Chem. **17**, 99 (1974).

63) **I. Maeda, M. Takehara, K. Togo, S. Asai, R. Yoshid,** Bull. Chem. Soc. Jap. **42**, 1435 (1969).

64) a) **R. Lohmar,** Dissertation, Universität Bonn, 1980.

b) **C. Klein,** Dissertation, Universität Bonn, 1982.

65) **T. Naito, K. Ueno, T. Miki,** Japanisches Patent 23,088 (1969), CA **71**, 124405w.

66) **B. Kübel, G. Höfle, W. Steglich,** Angew. Chem. **87**, 64 (1975).

67) **P. Karrer, E. Miyamachi, H.C. Storm, R. Widmer,** Helv. Chim. Acta **8**, 205 (1925).

68) **G.H.L. Nefkens, G.I. Tesser, R.J. Nivard,** Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **79**, 688 (1960).

69) **G.H.L. Nefkens,** Nature **185**, 309 (1968).

70) **K.H. Deimer** in: **Houben Weyl,** Methoden der organischen Chemie, Bd. 15/1, S. 348, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

71) **W. König, R. Geiger,** Chem. Ber. **103**, 788 (1970).

72) **R. Appel, K. Warning, K.D. Ziehn,** Chem. Ber. **106**, 3450 (1973).

73) **R. Appel,** Angew. Chem. **87**, 863 (1975).

74) **R. Appel, H. Schöler,** Chem. Ber. **110**, 2382 (1977).

75) **H. Finkelstein,** Chem. Ber. **43**, 1528 (1910).

76) a) **A. Roedig** in: **Houben Weyl,** Methoden der organischen Chemie, Bd. 5/4, S. 599, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960.
b) **R.Stroh,** in Referenz 76a), S. 726.

77) **M. Goodman, W.J. McGahren,** Tehtrahedron **23**, 2031 (1967).

78) **M. Goodman, C.B. Glaser,** Tetrahedron Lett. **1969**, 3473.

79) **F. Weygand, W. Steglich, X. Barocio de la Lama,** Tetrahedron Suppl. **8I**, 9 (1966).

80) **W. Steglich, D. Mayer, X. Barocio de la Lama, H. Tanner, F. Weygand,** Peptides, Proc. VIII, European Peptide Symposium, S. 67, North Holland Publ. Company, Amsterdam 1967.

81) **I. Ugi,** Z. Naturforschg. **20b**, 405 (1965).

82) **A.W. Williams, G.T. Young,** J. Chem. Soc. Perkin I **1972**, 1194.

83) **R.C. Weast, M.J. Astle,** CRC Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1982-1983.

84) a) **T.H. Lowry, K.S. Richardson,** Mechanismus und Theorie in der organischen Chemie, S. 35, Verlag Chemie, Weinheim.
b) Referenz 84a), s. 14.

85) **Z. Rappoport,** CRC-Handbook for the Identification of Organic Compounds, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1982.

86) **R.W. Taft,** J. Am. Chem. Soc. **74**, 2729, 3120 (1952).

R.W. Taft, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4231 (1953).

87) **K.D. Kopple,** J. Pharmaceutical Sci. **61**, 1345 (1972).

88) **M. Bodanszki, J.B. Henes,** Bioorg. Chemistry **4**, 212 (1975).

89) **R. Schwyzer, P. Sieber,** Angew. Chem. **68**, 518 (1956).

90) **T. Wieland, J. Faesel, H. Faulstich,** Liebigs Ann. Chem. **1968**, 201.

91) **R. Schwyzer, J.P. Carion, B. Gorup, H. Nolting, Aung Tun-Kyi,** Helv. Chim. Acta **47**, 441 (1964).

92) **R. Schwyzer, P. Sieber,** Helv. Chim. Acta **41**, 2186 (1958).

93) **G.N. Ramachandran, R. Chandrasekaran** in **S. Lande,** Progress of Peptide Research, Gordon Breach, New York, 1972.

94) **R. Schwyzer, A. Tun-Kyi, M. Caviezel, P. Moser,** Helv. Chim. Acta **53**, 15 (1970).

95) **L.G. Pease, C. Watson,** J. Am. Chem. Soc. **100**, 1279 (1978).

96) **L.G. Pease, C.H. Niu, G. Zimmermann,** J. Am. Chem. Soc. **101**, 184 (1979).

97) **H. Kessler, H. Kogler,** Liebigs Ann. Chem. **1983**, 316.

98) **A.B. Mauger, O.A. Stuart, R.J. Highet, J.V. Silverton,** J. Am. Chem. Soc. **104**, 174 (1982).

99) **E. Wünsch** in: **Houben Weyel** Methoden in der organischen Chemie, Bd 15/1, S. 259, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

100) Referenz 99) S. 127.

101) **E. Bayer, E. Gil-Av, W.A. König, S. Nakaparksin, J. Ore, W. Parr,** J. Am. Chem. Soc. **92**, 1738 (1970).

102) **M. Pais, F.X. Jarreau, X. Lusinchi, R. Goutarel,** Ann. Chim. **1966**, 83.

103) **R. Tschesche, E. Kaußmann** in: **R.H.F. Manke,** The Alkaloids, Bd. 15, Academic Press, New York, 1975.

104) **J.C. Lagarias, R.A. Houghten, H. Rapoport,** J. Am. Chem. Soc. **100**, 8202 (1978).

105) **K. Kawai, y. Nozawa, Y. Ogihara,** Experentia **33**, 1454 (1977).

106) **U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Bökens, H. Griesser,** J. Org. Chem. **48**, 2680 (1983).

107) **U. Schmidt, U. Schanbacher,** Angew. Chem. **95**, 150 (1983).

U. Schmidt, U. Schanbacher, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1205.

108) **F. Rocchiccioli, F.X. Jarreau, M. Pais,** Tetrahedron **34**, 2917 (1978).

109) **U. Schmidt, H. Griesser, A. Lieberknecht, J. Talbiersky,** Angew. Chem. **93**, 271 (1981).

110) **U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Griesser, J. Häusler,** Angew. Chem. **93**, 272 (1981).

111) **D. Goff, J.C. Lagarias, W.C. Shih, M.P. Klein, H. Rapoport,** J. Org. Chem. **45**, 4813 (1980).

112) **U. Redeker,** Universität von Kalifornien, Santa Barbara (unveröffentlicht).

113) **R. Huisgen, H, Gotthardt, H.O. Bayer, F.C. Schaefer,** Chem. Ber. **103**, 2611 (1970).

114) **R. Huisgen, E. Funke, F.C. Schaefer, H. Gotthardt, E. Brunn,** Tetrahedron Lett. **1967**, 1809.

115) **H. Gotthardt, R. Huisgen, H.O. Bayer,** J. Am. Chem. Soc. **92**, 4340 (1970).

116) **B. Sain, J.S. Sandhu, J.N. Baruah,** J. Heterocyclic Chem. **1984**, 257.

117) **B. Sain, G. Thyagarajan, J.S. Sandhu,** Can. J. Chem. **58**, 2034 (1980).

118) **D. Prajapati, J.S. Sandhu, J.N. Baruah, T. Kametani, H. Nagase, K. Kawai, T. Honda,** Heterocycles **22**, 287 (1984).

119) **P.A. Jacobi. T. Craig,** J. Am. Chem. Soc. **100**, 7748 (1978).

120) **P.A. Jacobi, D.G. Walker,** J. Am. Chem. Soc. **103**, 4611 (1981).

121) **J.I. Levin, S.M. Weinreb,** J. Am. Chem. Soc. **105**, 1397 (1983).

122) **J. de Jersey, B. Zerner,** Biochemistry **8**, 1967 (1969).

123) **J.K.Stoops, D.J. Horgan, M.T.C. Runnegar, J. de Jersey, E.C. Webb, B. Zerner,** Biochemistry **8**, 2026 (1969).

124) **W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra,** J. Org. Chem. **43**, 2923 (1978).

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Steglich für die Anregung dieser Arbeit und ihre wohlwollende Förderung.
Dem Deutschen Akademischen Austauschdienst danke ich für die Gewährung eines Dissertationsstipendiums von März bis September 1982.
Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. B. H. Lipshutz für die engagierte Unterstützung der Arbeiten zur Cyclopeptid-Alkaloidsynthese am Department of Chemistry der Universität von Kalifornien in Santa Barbara.
Nicht zuletzt möchte ich meinen Kolleginnen und Kollegen danken für die gute Zusammenarbeit und die zahlreichen anregenden Diskussionen.

Lebenslauf

Ursula Redeker

6.4.1955	geboren als Tochter des Rechtsanwaltes Dr. Konrad Redeker und seiner Frau Leonore in Bonn
1961-1965	Besuch der Grundschule in Bonn-Bad Godesberg
1965-1973	Besuch des Amos-Comenius-Gymnasium in Bonn-Bad Godesberg, Abitur im Mai 1973
1973-1981	Chemie-Studium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn Vordiplom: Dezember 1977 Diplom: Januar 1981
1981	Heirat mit Dipl. Chemiker Winfried Wagner
1981	Geburt der Tochter Vera
1982-1983	Studium am Department of Chemistry der Universität von Kalifornien, Santa Barbara Erwerb des Master Degree in Organischer Chemie
1981-1986	Anfertigung der Doktorarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. W. Steglich